



Cristela Matos de Brito Novas rotas de síntese de 1-arilxantonas



Cristela Matos de Brito Novas rotas de síntese de 1-arilxantonas

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Para aqueles que mais amo, o Sérgio e a Clara

o júri

presidente

Prof. Doutor Augusto Costa Tomé

professor associado com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva (orientador)

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Manuela Marques Raposo

professora associada do Departamento de Química da Universidade do Minho

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Prof. Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, desejo expressar o meu profundo agradecimento; não só pelos conhecimentos científicos transmitidos e pela valiosa ajuda na interpretação dos espectros de RMN mas também pela amizade e companheirismo que sempre me dispensou desde dos meus tempos de simples aluna de projecto. Obrigada por me acolher no seu laboratório e por estar sempre presente nos meus momentos mais difíceis.

À Prof. Doutora Diana Pinto para a qual não tenho palavras suficientes para descrever o quanto foi importante para a realização deste trabalho, desde de desligar reacções, entregar tubos de RMN, deixar recados... e o mais importante: pela amizade duradoura e pelas muitas palavras de incentivo que proferiu nestes últimos dois anos. Também não posso deixar de salientar que aprendi muito consigo. Obrigada!

Ao Prof. Doutor Cavaleiro, à Universidade de Aveiro e ao Departamento de Química por me acolherem na Unidade de Investigação de “Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares” e por me concederem todas as condições necessárias para o desenvolvimento do meu trabalho.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dra. Cristina Barros, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Diana Patoílo pela amizade de muitos anos, pelo companheirismo, pela boa disposição e por toda a ajuda prestada nestes últimos dois anos nomeadamente na obtenção de alguns espectros de RMN.

À Joana Barata, a minha querida “inimiga” que virou uma grande amiga já no fim do nosso curso de licenciatura (mais vale tarde que nunca)! Obrigada pelo teu incentivo, amizade, boa disposição e ajuda.

À Clementina Santos: a minha eterna colega de bancada... Sempre que trabalhei na química orgânica tu estiveste ao meu lado! Mais que colega, amiga de sempre quero agradecer-te o apoio, o incentivo, os bons momentos que passamos e as boas gargalhadas sonoras que demos juntas.

A todos os colegas do laboratório, nomeadamente a Vera Lúcia, a Raquel Seixas, a Regina, a Vanda, a Cristina, a Ana Raquel, a Andreia e todos os outros, agradeço a ajuda e a amizade demonstrada durante este período de convivência.

Às minhas amigas de sempre a Xana e a Catarina: obrigada pela vossa amizade, apoio constante e compreensão.

Aos meus colegas da José Maria da Fonseca Vinhos S.A. : a Eng.^a Cláudia, o Eng.^o Paulo, a Rita, o Paulo, a Quitéria, a Dina, a Ana, a Bia, a Paula e a Sofia que contribuíram com o apoio moral, palavras de incentivo e que tanto se aborreceram de me ouvir falar da “tese”!

Aos meus pais, irmã, sogros e todos os meus familiares que sempre acreditaram em mim e na conclusão deste projecto. Pelo amor e mimo que recebi toda a minha vida...

Ao Sérgio, meu companheiro de vida, agradeço o amor, a compreensão, a paciência infinita e o material escolar!

Por fim, mas não em último, à minha Clarita que nasceu, aprendeu a andar e a falar durante este projecto. Quero agradecer-lhe a paciência por ter de esperar pela mãe.

palavras-chave

(*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas; (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas; 1-aril-9*H*-xanten-9-onas; reacção de Heck; electrociclização

resumo

O trabalho descrito nesta dissertação envolve num primeiro passo a síntese de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas e (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas através de uma reacção de condensação de 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 2-metil-4*H*-cromen-4-ona com cinamaldeídos convenientemente substituídos. As cromonas foram obtidas com rendimentos moderados a bons. As (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas foram de seguida objectos de estudos em reacções de Heck intramoleculares utilizando diferentes catalisadores, bases, ligandos e solventes; também foram submetidas a reacções de electrociclização produzindo as 1-aril-9*H*-xanten-9-onas em rendimentos muito baixos. As (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas foram sujeitas a reacções de electrociclização produzindo as respectivas 1-aril-9*H*-xanten-9-onas e 1-aril-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas em rendimentos baixos. Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas analíticas actuais, especialmente a estudos exaustivos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), os quais incluíram sobretudo espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC e HMBC). Os espectros de massa foram obtidos utilizando a técnica de electrospray.

keywords

(*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-3-bromo-4*H*-chromen-4-ones; (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-4*H*-chromen-4-ones; 1-aryl-9*H*-xanthen-9-ones; Heck reaction; electrocyclization

abstract

The work described in this dissertation report the synthesis of (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-3-bromo-4*H*-chromen-4-ones and (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-4*H*-chromen-4-ones through a condensation of cinnamaldehydes with 3-bromo-2-methyl-4*H*-chromen-4-one and 2-methyl-4*H*-chromen-4-one. The chromones were obtained in moderate/good yields. (*E,E*)-2-(4-Arylbuta-1,3-dien-1-yl)-3-bromo-4*H*-chromen-4-ones were then submitted to study on intramolecular Heck reactions using different catalysts, bases, ligands and solvents; they were also subjected to a electrocyclization reactions giving the 1-aryl-9*H*-xanthen-9-ones in very low yields. (*E,E*)-2-(4-Arylbuta-1,3-dien-1-yl)-4*H*-chromen-4-ones were subjected to electrocyclization reactions giving 1-aryl-9*H*-xanthen-9-ones and 1-aryl-1,4-di-hydro-9*H*-xanthen-9-ones in low yields.

All synthesized compounds were characterized using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies [^1H , ^{13}C , and the study of two-dimensional correlation spectroscopy (HSQC and HMBC) techniques]. Mass spectra were obtained using the electrospray technique.

Abreviaturas

δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	Dupleto
DABCO	1,4-Diaza[2.2.2]bicyclooctano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
ddt	Duplo dupleto de tripletos
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Duplo tripleto
equiv.	Equivalente
ESI	Espectrometria de massa usando electrospray
EtOH	Etanol
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
Lit.	Literatura
m	Multiplete
m/z	Relação massa/carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOESY	Efeito Nuclear de Overhauser
OMe	Metoxilo
OTf	Triflato
p.f	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
R_f	Factor de retenção
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de protão
s	Singuleto
temp.amb.	Temperatura ambiente

TCB	1,2,4-Triclorobenzeno
THF	Tetra-hidrofurano
tlc	Cromatografia de camada fina
TMS	Tetrametilsilano

Índice

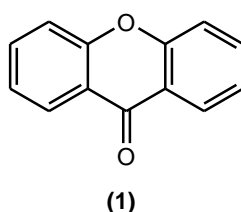
1. Introdução.....	3
1.1. Ocorrência natural de xantonas	5
1.2. Nomenclatura.....	7
1.2.1. Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de compostos do tipo cromona	7
1.2.1.1. Nomenclatura dos derivados de acetato de 2-acetilfenilo	7
1.2.1.2. Nomenclatura de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas	7
1.2.1.3. Nomenclatura de cinamaldeídos.....	8
1.2.2. Nomenclatura de compostos do tipo cromona	8
1.2.3. Nomenclatura de xantonas	9
1.3. Síntese de xantonas.....	9
1.4. Importância e actividade biológica de xantonas	15
1.5. Ligações carbono-carbono catalisadas por complexos de paládio: A reacção de Heck	17
1.5.1. Preâmbulo.....	17
1.5.2. A reacção de Heck.....	18
2. Síntese de 1-arilxantonas	27
2.1. Síntese de 3-bromo-2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona e 2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona.....	29
2.1.1. Síntese de acetato de 2-acetilfenilo.....	29
2.1.2. Síntese de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-en-1-ona	30
2.1.3. Síntese de 3-bromo-2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona e 2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	31
2.2. Síntese de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas.....	33
2.2.1. Síntese de cinamaldeídos	33
2.2.2. Síntese de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas e (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	33
2.3. Síntese de 1-aril-9 <i>H</i> -xanten-9-onas	36
2.3.1. Estudos da reacção de Heck.....	36
2.3.2. Partindo de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	38
2.3.3. Partindo de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4 <i>H</i> -cromen-4-onas.....	41
3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados.....	43
3.1. Introdução.....	45
3.2. Caracterização por RMN.....	45
3.2.1. Caracterização de acetato de 2-acetilfenilo	45
3.2.2. Caracterização de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona	46
3.2.3. Caracterização de 2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona e 3-bromo-2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	47
3.2.4. Caracterização de cinamaldeídos	49
3.2.5. Caracterização de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	50
3.2.6. Caracterização de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	54

3.2.7.	Caracterização de 1-aril-9 <i>H</i> -xanten-9-onas.....	59
3.2.8.	Caracterização de 1-aril-1,4-di-hidro-9 <i>H</i> -xanten-9-onas	63
3.2.9.	Caracterização de 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona.....	67
3.3.	Caracterização por espectrometria de massa.....	70
4.	Considerações finais	73
5.	Procedimento experimental	77
5.1	Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados	79
5.1.1.	Reagentes e Solventes.....	79
5.1.2.	Sílicas	79
5.1.3.	Equipamentos.....	79
5.2.	Síntese de reagentes de partida.....	80
5.2.1.	Síntese de cinamaldeídos	80
5.2.2.	Síntese de 3-bromo-2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona e 3-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	81
5.2.2.1.	Síntese do acetato de 2-acetilfenilo	81
5.2.2.2.	Síntese de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona/1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxibut-2-en-1-ona	82
5.2.2.3.	Síntese de 3-bromo-2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	82
5.2.2.4.	Síntese de 2-metil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona	83
5.2.3.	Síntese de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	83
5.2.4.	Síntese de (<i>E,E</i>)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4 <i>H</i> -cromen-4-onas	86
5.3.	Síntese de 1-aril-9 <i>H</i> -xanten-9-onas	88
6.	Bibliografia.....	93

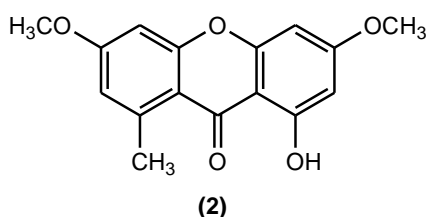
1. Introdução

1.1. Ocorrência natural de xantonas

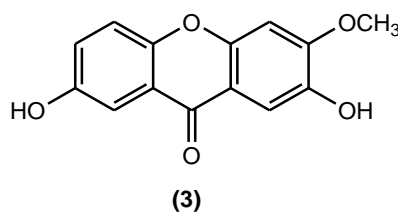
As xantonas (9*H*-xanten-9-onas) são compostos heterocíclicos que ocorrem em plantas superiores, em fungos e líquenes.¹ O termo xantona deriva da palavra grega *ξανθός* que significa amarelo. Esta família de compostos tem como esqueleto principal o núcleo de dibenzo- γ -pirona (**1**). A xantona não substituída não é conhecida como produto natural.²



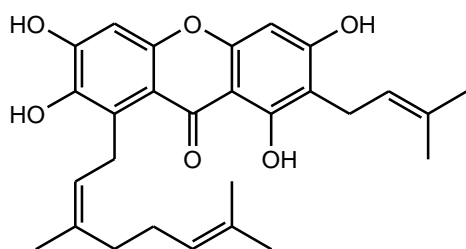
As principais famílias de plantas onde se podem encontrar derivados de xantonas são as Gentianaceae, Guttiferae e Polygalaceae embora das famílias Annonaceae, Betulaceae, Euphorbiaceae e Moraceae também já foi descrita a extracção deste tipo de compostos.^{1,2} Nos fungos destacam-se as estirpes *Penicillium patulum*, *Pencillium amarum* e *Aspergillus versicolor* como fonte de xantonas.² A lichexantona (**2**) foi isolada a partir de um líquene oriundo da ilha Formosa: *Parmelia formosana*.



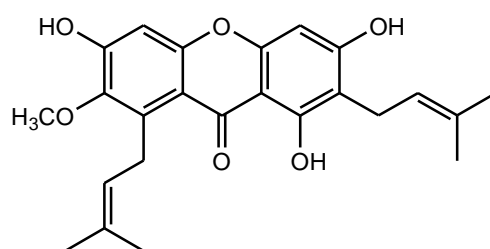
A primeira xantona isolada em 1821 da planta *Gentiana luteae* foi a 2,7-di-hidroxi-3-metoxi-9*H*-xanten-9-ona (**3**) tendo sido denominada de gentisina.³



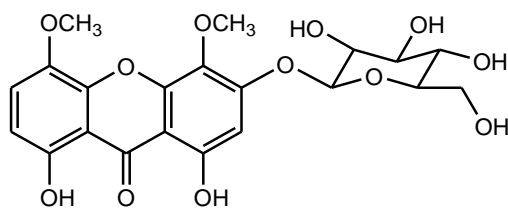
Desde então inúmeras xantonas já foram isoladas apresentando vários tipos de substituintes: hidroxilo, metoxilo, glucosilo, alquilo (exemplos **4**, **5** e **6**).^{4,5} Podem ainda apresentar-se sob a forma dimérica (exemplo **7**),⁵ policíclica (exemplo **8**)⁶ ou do tipo xantonolignóide (exemplo **9**).¹



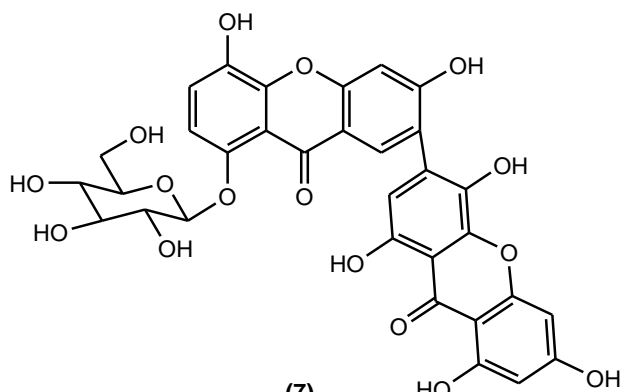
(4)
Norcovanina



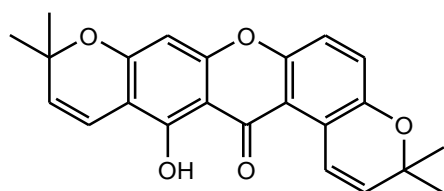
(5)
Mangostina



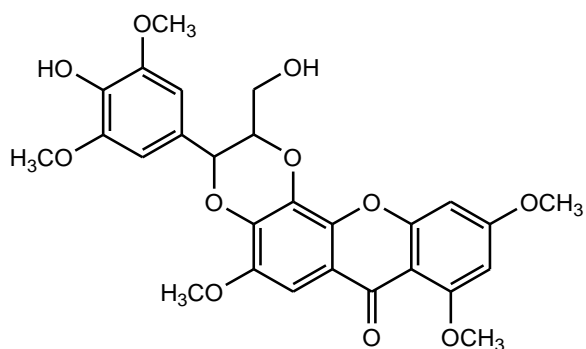
(6)
3-O-β-D-Glucopiranosídeo de
corimbiferina



(7)
8'-O-β-D-Glucopiranosídeo de
esvertiabixantona-I



(8)
Tevaitesixantona



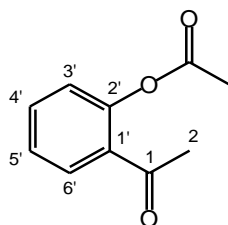
(9)
6-Hidroxi-isocadensina F

1.2. Nomenclatura

1.2.1. Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de compostos do tipo cromona.

1.2.1.1. Nomenclatura dos derivados de acetato de 2-acetilfenilo

O acetato de 2-acetilfenilo, denominado vulgarmente como 2'-acetiloxiacetofenona, é o primeiro reagente intermediário na síntese de 2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona. A numeração utilizada é a indicada na estrutura **(10)**.^{7,8,9}

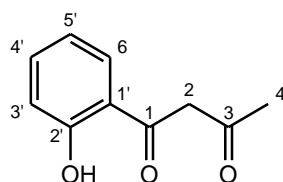


(10)

acetato de 2-acetilfenilo

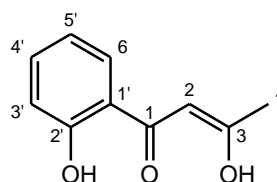
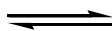
1.2.1.2. Nomenclatura de 1,3-butanodionas / 3-hidroxi-2-butenonas

A numeração das 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona/1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-en-1-ona, que se encontram geralmente em equilíbrio ceto-enólico, é o apresentado nas estruturas **(11)** e **(12)** sendo a nomenclatura usada a aceite pela IUPAC.^{7,8,9} Estes compostos são intermediários na síntese de 2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona.



(11)

1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona

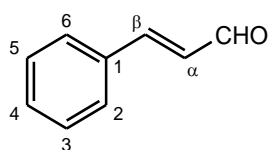


(12)

1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-en-1-ona

1.2.1.3. Nomenclatura de cinamaldeídos

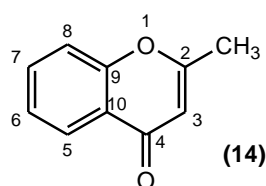
Os cinamaldeídos sintetizados foram compostos usados como intermediários na síntese de derivados de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas e de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas. Na estrutura (13) está indicada a numeração aconselhada para esta família de compostos realçando a numeração alfanumérica devido à presença da insaturação.



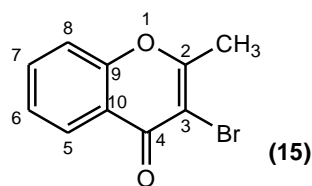
(13)
cinamaldeído

1.2.2. Nomenclatura de compostos do tipo cromona

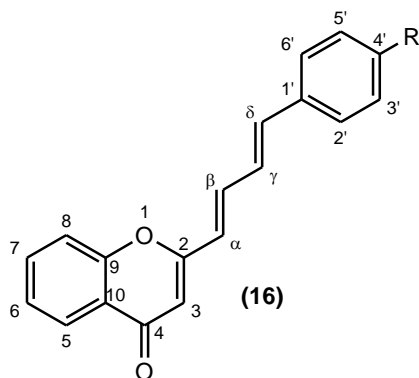
As cromonas são uma família de compostos cujo esqueleto principal é constituído por um núcleo de benzo- γ -pirona. O tipo de cromonas sintetizadas neste trabalho são as representadas nas estruturas (14-17), sendo o sistema de numeração utilizado o representado nas mesmas.^{7,8} Os nomes dos compostos seguem as recomendações de 1993 da IUPAC, mas por uma questão de simplicidade de linguagem eles serão por vezes denominados de cromonas.



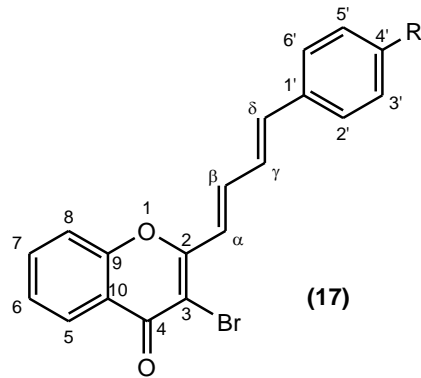
2-metil-4*H*-cromen-4-ona



3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona



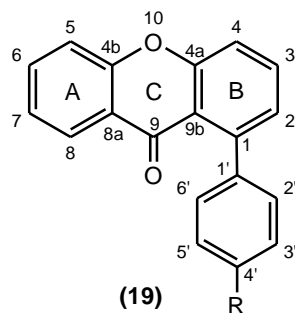
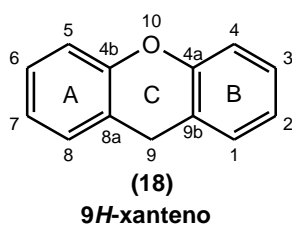
(*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona



(*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-ona

1.2.3. Nomenclatura de xantonas

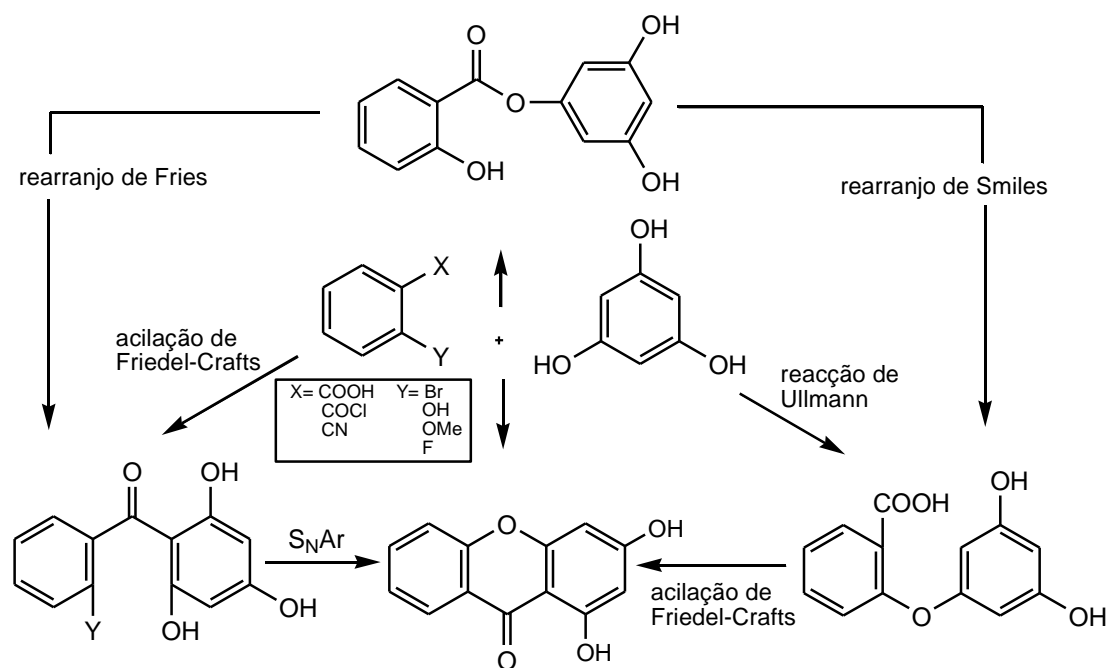
A numeração adoptada neste trabalho para a estrutura de xantonas é uma adaptação da numeração recomendada pela IUPAC para a molécula de xanteno (**18**).⁹ Os derivados de xantona sintetizados têm um esqueleto estrutural do tipo (**19**) sendo a numeração utilizada ao longo desta dissertação a indicada na estrutura. Esta numeração é a que tem sido seguida pelo nosso grupo de investigação na Universidade de Aveiro.¹⁰ Tal como acontece com as cromonas os nomes adoptados para as xantonas seguem as recomendações da IUPAC embora sejam muitas vezes simplesmente denominadas de xantonas ao longo do documento.⁹



1-aryl-9H-xanten-9-ona

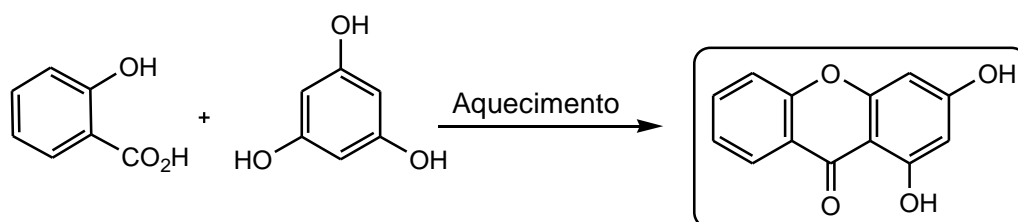
1.3. Síntese de xantonas

As rotas tradicionais de síntese de xantonas envolvem a união de dois anéis benzénicos para formar uma estrutura do tipo pirano. A ligação envolvendo o carbono carbonílico pode ser estabelecida a partir da acilação de Friedel-Crafts e variantes ou a partir do rearranjo de Fries.¹¹ Por outro lado a formação da ligação éter pode ser constituída intermolecularmente através do método de Ullmann ou intramolecularmente a partir de um mecanismo do tipo S_NAr ou do rearranjo de Smiles. O esquema 1 representa sumariamente as principais vias de síntese de xantonas que se irá aprofundar em seguida.¹¹



Esquema 1

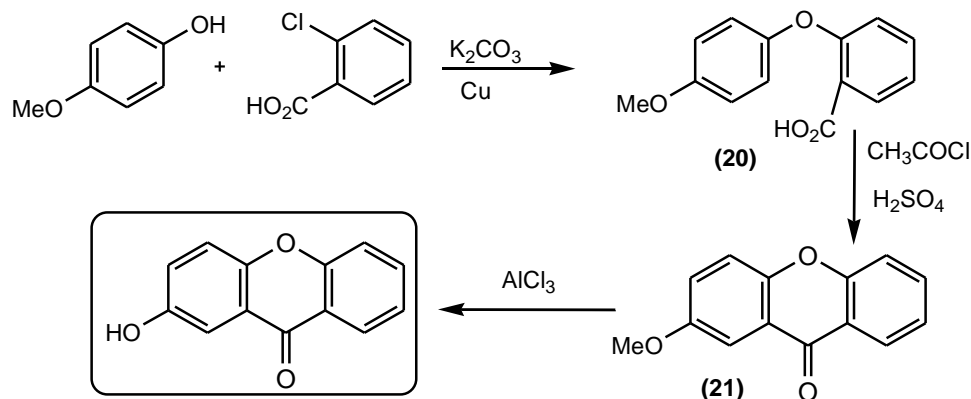
Recuando até meados do século XIX, Michael e Kostanecki descreveram a síntese da 1,3-di-hidroxixantona a partir do ácido *ortho*-hidroxibenzóico e um polihidroxibenzeno com uma fonte de aquecimento (Esquema 2).²



Esquema 2

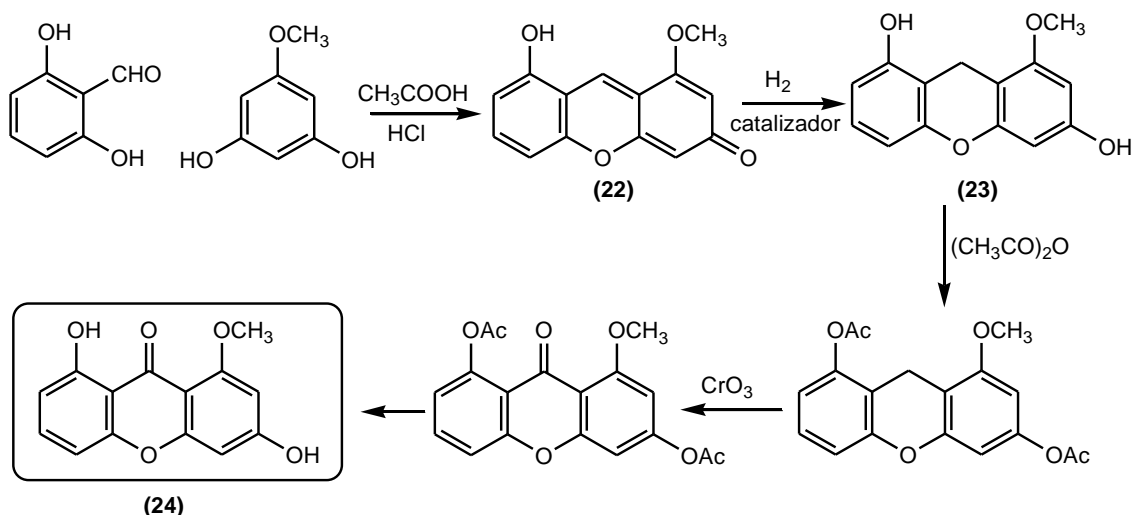
A condensação de Ullmann é um dos métodos mais utilizados na síntese de éteres. Envolve o acoplamento de um derivado de fenóxido de sódio ou potássio com um haleto de arilo na presença de um catalisador de cobre.^{12,13} Esta reação permite a formação de um éter diarílico (**20**) a partir de um fenol e de um ácido benzóico possuindo átomos de halogênio na posição *ortho*. A ciclização da estrutura obtida por acilação aromática electrofílica intramolecular do ácido (**20**) dá origem à respectiva xantona (**21**) que após desmetilação produz a 7-hidroxi-9*H*-xanten-9-ona, a primeira

mono-hidroxixantona isolada no reino Vegetal a partir da *Mammea americana* L. (Esquema 3).¹⁴



Esquema 3

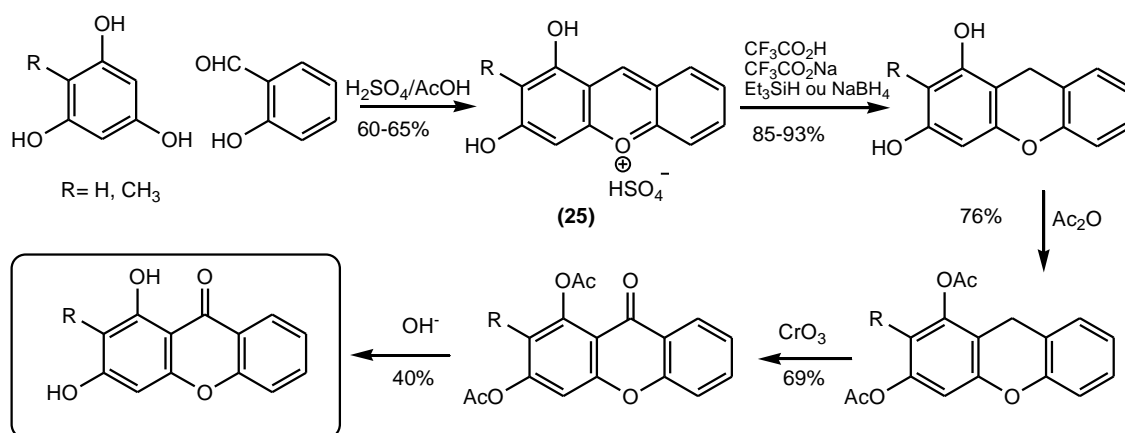
Tanase desenvolveu uma rota para sintetizar poli-hidroxixantonas acoplando um *orto*-hidroxibenzaldeído com um fenol dando origem a (22), que é posteriormente reduzido ao xanteno (23).¹² Após protecção dos grupos hidroxilos existentes, a introdução do grupo carbonilo para obtenção da xantona (24) é realizada por oxidação com trióxido de crómio (Esquema 4).²



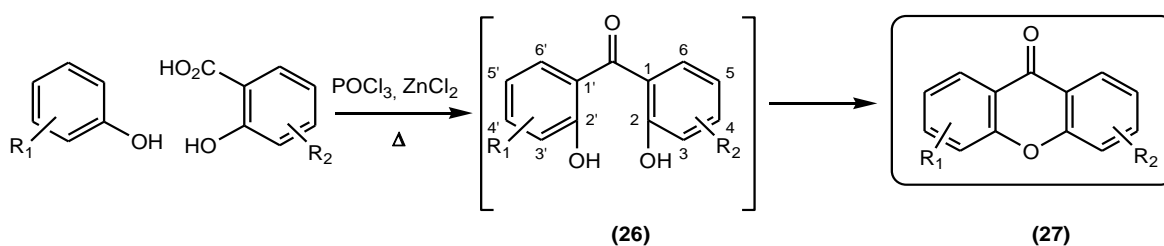
Esquema 4

Pillai e co-autores¹⁵ adaptaram o método de Tanase para a síntese de 1,3-di-hidroxi-9*H*-xanten-9-onas introduzindo duas alterações ao procedimento usual: i) utilização de ácido acético diluído em ácido sulfúrico na reacção de condensação, facilitando a filtração do sal formado (25); ii) na reacção de redução geralmente

executada com paládio/H₂ utilizaram NaBH₄ ou trietilsilano como agente redutor (Esquema 5).

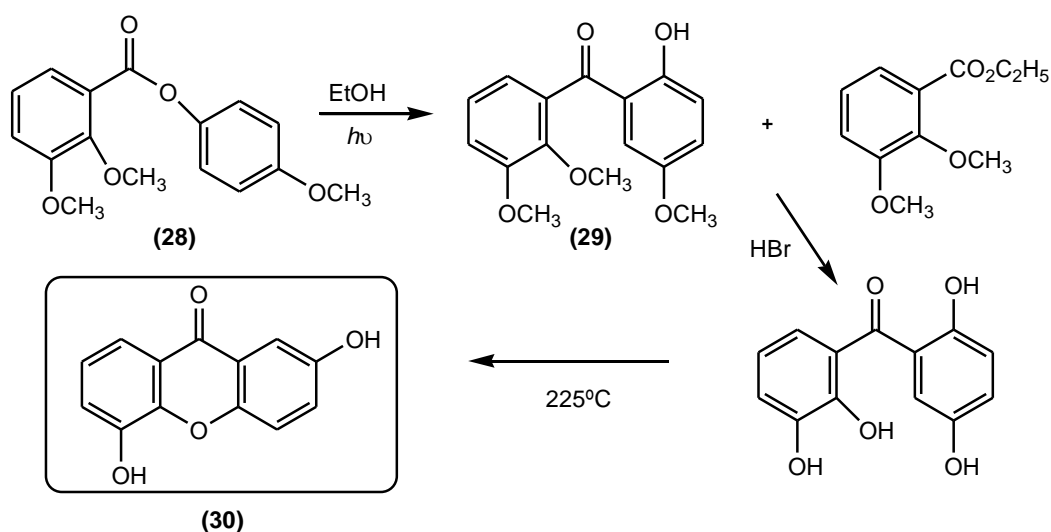


Um dos métodos mais reportado na literatura para a síntese de xantonas foi desenvolvido por Grover, Shah e Shah em 1955 (Esquema 6).^{15,16} Nesta rota de síntese, a condensação de um ácido *orto*-hidroxibenzoico com um fenol devidamente substituído na presença de cloreto de zinco e cloreto de fosforilo dá origem ao intermediário benzofenona (**26**). Esta última por desidratação e ciclização produz a xantona (**27**). Se a benzofenona possuir um grupo hidroxilo na posição 6 ou 6' a síntese realiza-se num único passo.¹⁷



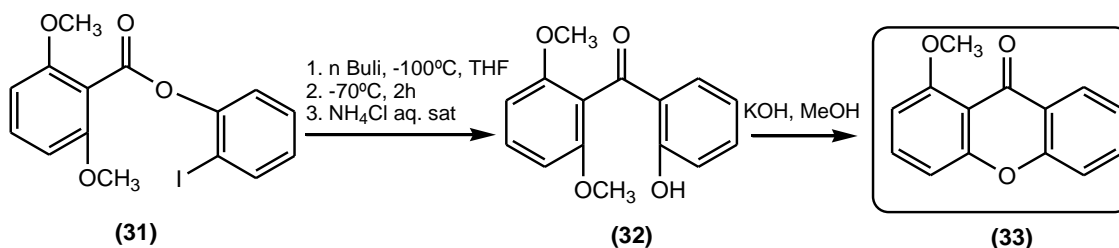
A síntese da 2,5-di-hidroxi-9*H*-xanten-9-ona (**30**) representada no esquema 7 foi desenvolvida por Finnegan e Merkel.¹⁸ Partindo do éster diarílico (**28**) e por fotorearranjo de Fries obtém-se a benzofenona (**29**), precursor na síntese de xantonas, e

como produto secundário o 2,3-dimetoxibenzoato de etilo. Após desmetilação de **(29)** a ciclização da benzofenona formada dá origem à xantona **(30)**.¹⁸



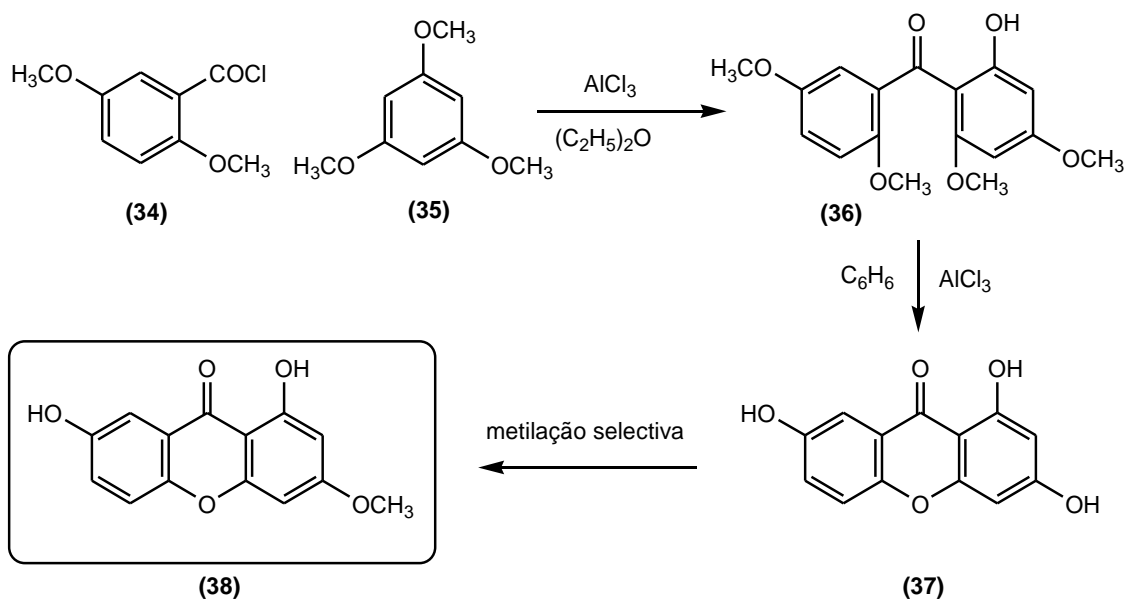
Esquema 7

Outro exemplo da aplicação do rearranjo de Fries encontra-se no esquema 8. Neste caso o rearranjo do éster diarílico **(31)** para a obtenção da benzofenona **(32)** não ocorre por fotorreação, mas sim por uma via aniônica. O éster sofre uma *orto*-metalacão na presença de butil-lítio, originando o rearranjo posteriormente por ataque nucleofílico. O tratamento da benzofenona **(32)** com meio básico em metanol dá então origem à xantona **(33)**.¹⁹



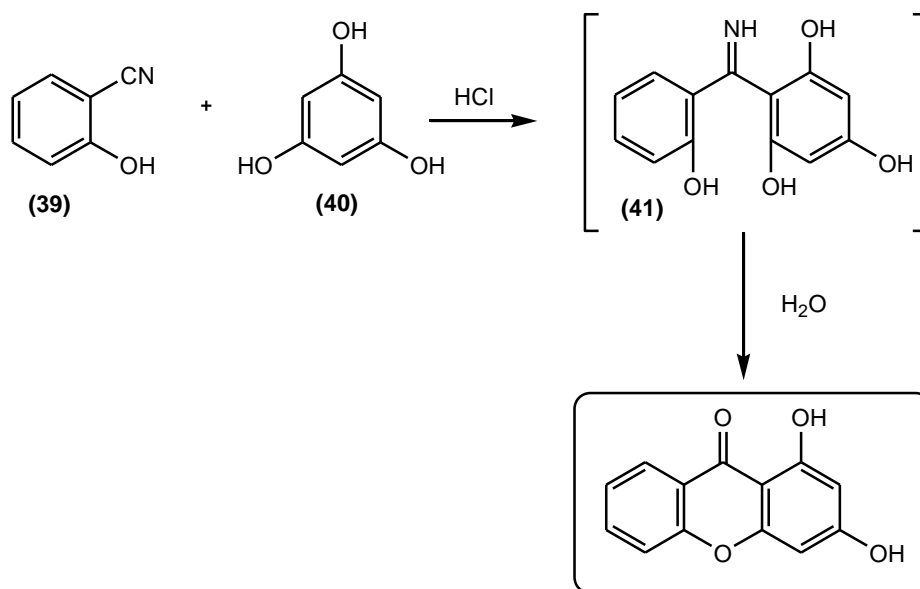
Esquema 8

Um outro método de síntese de xantonas envolve a acilação de Friedel-Crafts de um fenol ou derivados do metoxibenzeno **(35)** com cloretos de benzoílo **(34)** convenientemente substituídos. A ciclização da benzofenona **(36)** origina a xantona **(37)** (Esquema 9). No esquema 9 está representada a síntese da gentisina **(38)** através deste método.^{2,11}



Esquema 9

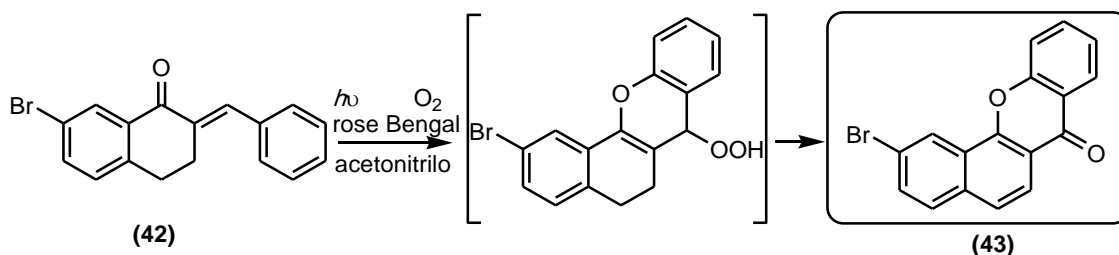
A condensação de *orto*-hidroxibenzonitrilos, como o salicilnitrilo (39), com o floroglucinol (40) dá origem a derivados de imina (41), que após hidrólise produzem o núcleo de xantona. Esta transformação é conhecida como o método de Robinson-Nishikawa (Esquema 10).²



Esquema 10

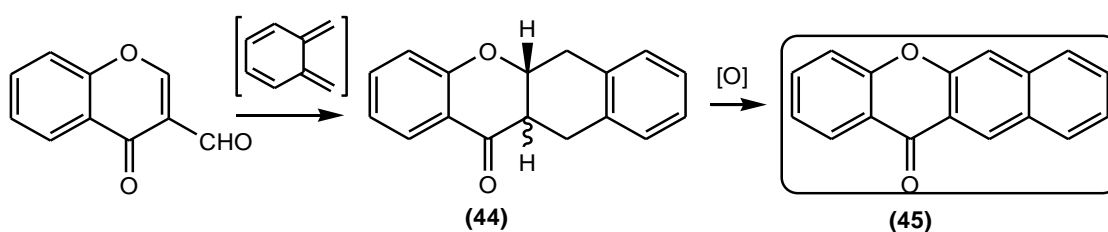
Os métodos de síntese de xantonas até agora apresentados representam rotas pioneiras para este tipo de compostos, contudo nas últimas décadas muitos outros

métodos têm vindo a ser delineados. No esquema 11 apresenta-se a síntese de uma benzo[*c*]xantona (**43**) partindo de 7-bromo-2-benzilideno-1-tetralona (**42**) e acetonitrilo através de irradiação ultravioleta e de um sensibilizador (“rose bengal”) na presença de oxigénio.²⁰



Esquema 11

As reacções de ciclo-adição de Diels-Alder são também muito utilizadas na síntese de xantonas, tendo geralmente como reagente de partida compostos do tipo cromona. No esquema 12 apresenta-se a reacção de 4*H*-cromen-4-ona-3-carbaldeído, que actua como dienófilo, com o *orto*-benzoquinodimetano que dá origem ao cicloaducto (**44**), o qual por oxidação forma a benzo[*b*]xantona (**45**).²¹



Esquema 12

1.4. Importância e actividade biológica de xantonas

O nosso interesse no desenvolvimento de novas rotas de síntese para esta família de compostos fixa-se nos vários estudos que têm sido efectuados nas últimas décadas mostrando o potencial farmacológico que as xantonas apresentam.

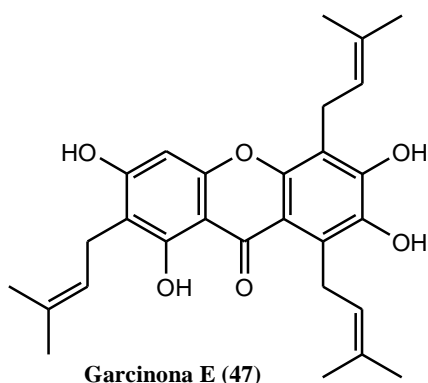
A mangiferina (**46**) é um polihidroxibenzeno conhecido pelas suas acções antioxidante, anti-inflamatória e antiviral tendo sido a primeira xantona a ser investigada pelas suas actividades biológicas.²² Existe no mercado uma formulação rica em mangiferina, extraída da *Mangifera indica* L. (mangueira), conhecida como

Vimang®.^{23,24} Este produto é utilizado tradicionalmente em Cuba pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, analgésicas e no tratamento de pacientes com SIDA.^{23,24,25}

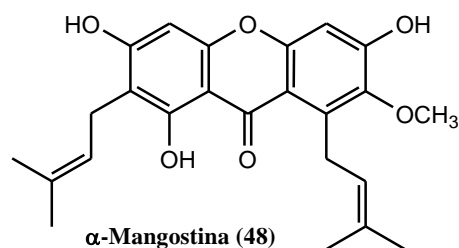


Mangiferina (46)

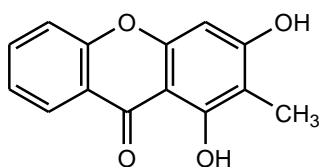
Uma das principais propriedades biológicas das xantonas é a sua acção anti-cancerígena. Nos últimos anos têm sido descritos vários estudos sobre derivados de xantonas, naturais ou sintéticos, com capacidade de inibir o crescimento de células cancerígenas. Dos muitos exemplos existentes destacam-se a garcinona E (47) no tratamento de carcinomas hepatocelulares (fígado),²⁶ a α -mangostina (48) na inibição do crescimento de células HL 60 (leucemia),²⁷ a 1,3-di-hidroxi-2-metil-9H-xanten-9-ona (49) que mostrou ser citotóxica para as células do tipo MCF-7 (cancro da mama), a TK-10 (cancro renal) e a UACC-62 (melanoma)²⁸ e o ácido 5-(3,4-dimetil-9H-xanten-9-ona-5-il) acético (50) que se encontra já em estudos clínicos para utilização como fármaco anti-tumoral.²⁹



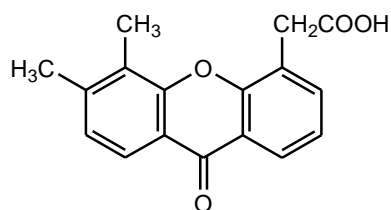
Garcinona E (47)



α -Mangostina (48)



1,3-Di-hidroxi-2-metil-9H-xanten-9-ona (49)



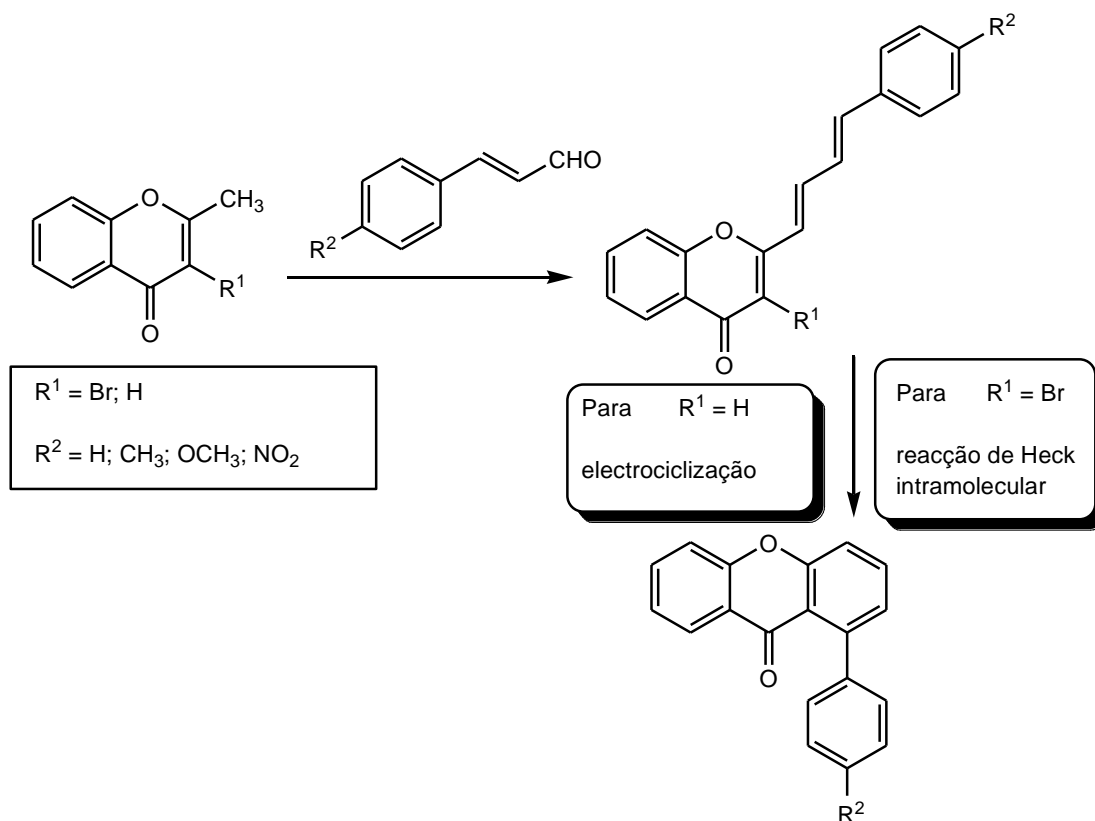
Ácido 5-(3,4-dimetil-9H-xanten-9-ona-5-il) acético (50)

Para além das propriedades já referidas este grupo de compostos apresenta como potenciais aplicações biológicas: actividade antibacteriana,^{30,31,32} antimicobacteriana,³³ antiparasítica,³⁴ antimalárica,^{35,36} antifúngica,³² antiviral,³⁷ e anti-retroviral³⁸. Outras actividades a assinalar são a analgésica,³⁹ anti-arrítmica,⁴⁰ anti-hipertensiva,⁴¹ anticoagulante e antiplaquetária,^{42,43,44} anti-asmática,⁴⁵ antidiabética^{46,47} e anti-alérgica.^{48,49} As poli-hidroxixantonas podem actuar como agentes quelantes de metais, captadores de radicais livres e como inibidores da peroxidação lipídica.²⁹

1.5. Ligações carbono-carbono catalisadas por complexos de paládio: A reacção de Heck

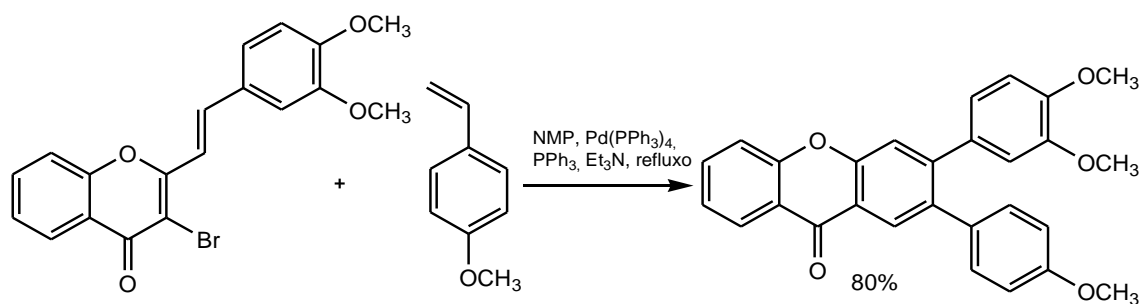
1.5.1. Preâmbulo

Como já foi apresentado, as xantonas são uma família de compostos com grande aplicação e potencialidade. Assim, o grupo de investigação de química orgânica e produtos naturais da Universidade de Aveiro teve como objectivo planear uma nova rota de síntese para derivados de 1-aryl-9H-xanten-9-onas conforme proposto no esquema 13.



Esquema 13

A nossa escolha sobre a reacção de Heck deve-se aos estudos efectuados nos últimos anos pelo nosso grupo de investigação e pelos resultados positivos já demonstrados nomeadamente na síntese de 2,3-diarilxantonas.¹⁰ No esquema 14 apresenta-se a síntese da 2-(4-metoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona nas condições de Heck partindo da (*E*)-3-bromo-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)vin-1-il]-4*H*-cromen-4-ona e do estireno convenientemente substituído.¹⁰

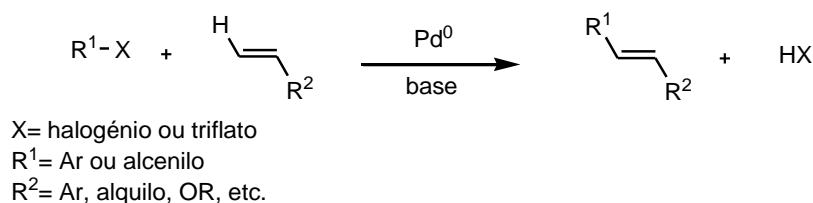


Esquema 14

1.5.2. A reacção de Heck

O paládio é provavelmente o metal de transição mais versátil e mais usado em síntese orgânica nos nossos dias.⁵⁰ A utilização deste metal como catalisador em reacções de química orgânica e na formação de ligações carbono-carbono deve-se às inúmeras vantagens que este oferece comparativamente a outros metais tais como o ródio, a platina ou o ósmio. Para além de ter um preço mais competitivo, o paládio apresenta maior versatilidade ao ser mais tolerante com grupos funcionais, tais como grupos hidroxilo, carbonilo, ésteres e amidas, podendo a reacção ocorrer sem a protecção destes grupos funcionais.^{50,51} Até hoje não foram relatados casos de toxicidade deste metal.⁵²

Em meados dos anos 70, em investigações independentes, Heck⁵³ e Mizokori⁵⁴ descreveram o acoplamento entre haletos de arilo ou alcenilo com alcenos na presença de paládio como catalisador. Esta reacção é hoje conhecida como a reacção de Heck-Mizokori, ou simplesmente como reacção de Heck (Esquema 15). Tornou-se uma das ferramentas mais eficientes em química orgânica, consistindo na adição de grupos arilo ou vinilo a haletos (ou triflatos) de arilo.⁵⁵

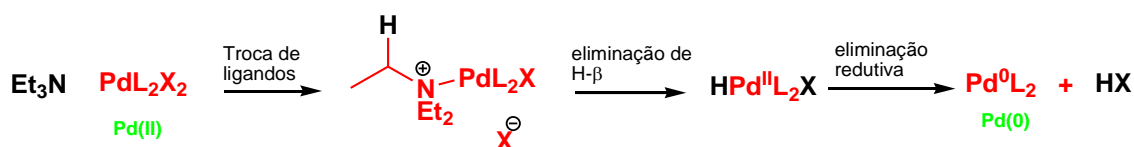


Esquema 15

O estado de oxidação do paládio necessário para esta reacção tem de ser zero, Pd(0). Este pode ser obtido comercialmente, como por exemplo o Pd(dba)₃ e Pd(PPh₃)₄ ou gerado *in situ* a partir de um precursor de paládio(II). Os sais de paládio(II) mais usados e disponíveis são o PdCl₂ e o Pd(OAc)₂.⁵⁶

A base necessária para esta reacção é geralmente uma base fraca podendo ser a trietilamina, NaOAc ou Na₂CO₃ aquoso. Esta base tem como função neutralizar o ácido formado durante a reacção de acoplamento.^{56,57}

Esta reacção pode também ser “assistida” por ligandos de fosfina, geralmente a trifenilfosfina, que têm como função auxiliar a reacção de redução do Pd(II) a Pd(0) e manter a estabilidade do catalisador. No entanto, estas fosfinas podem também reagir nas condições usuais de Heck, formando sais de fosfónio. Na ausência de fosfinas esta redução pode ser auxiliada por aminas (Esquema 16).^{57,58} Também é possível a utilização de ligandos quirais como por exemplo o BINAP para obtenção de compostos enantiomericamente puros.⁵⁹



Esquema 16

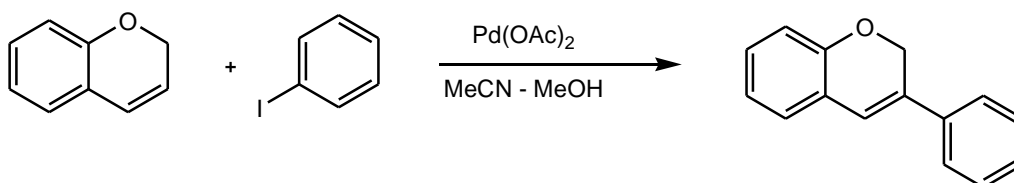
Uma grande diversidade de solventes têm sido analisados para serem usados em reacções de Heck. Os solventes dipolares apróticos são os mais vulgarmente utilizados, como por exemplo, DMF, DMSO, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) e acetonitrilo embora outros solventes como o metanol, hexametilfosforamida, *N,N*-dimetilacetamida, líquidos iónicos e mesmo água também possam ser usados neste tipo de reacções.^{58,60,61}

Influência do substrato

Estudos desenvolvidos por Heck e Nolley⁵³ mostraram que os cloretos de arilo e brometos de alquilo são menos reactivos que os correspondentes derivados iodados, tendo sido necessárias condições mais drásticas para obtenção de resultados satisfatórios. Os substratos halogenados utilizados na reacção de Heck possuem a seguinte ordem de reactividade: $I > Br \gg \gg Cl$. Uma grande variedade de haletos de arilo ou alquilo podem ser aplicados na reacção de Heck mas com duas limitações: 1) os haletos de alquilo com hidrogénios na posição β podem sofrer processos de eliminação; 2) os haletos fluorados e clorados são substratos muito menos reactivos que os iodados e bromados, não sendo na maioria dos casos uma boa opção como substrato.⁵⁶

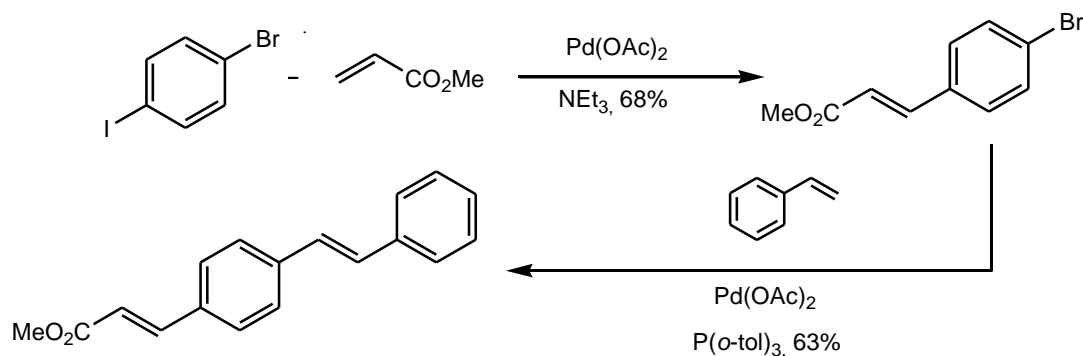
Littke e Fu⁶² estudaram a possibilidade de melhorar a reacção de Heck com cloretos de arilo visto serem menos dispendiosos que os brometos e iodetos de arilo. Demonstraram que a utilização de ligando de fosfinas ricos em electrões e estereamente impedidas, tal como a tributilfosfina, melhoravam significativamente o rendimento da reacção. O aumento da reactividade deveu-se provavelmente a uma mais fácil adição oxidativa do cloreto de arilo ao centro de paládio rico em electrões.

O grupo de investigação de Heck também verificou que brometos de arilo contendo grupos dadores de electrões possuíam uma reactividade baixa para substituição vinílica catalisada por complexos de paládio na presença de trifenilfosfina.⁶³ Este baixo rendimento deve-se à formação de sais de fosfónio pela reacção da trifenilfosfina com este tipo de derivado. Contudo a utilização de outros ligandos de fosfina como a tri-*orto*-tolilfosfina melhoraram significativamente o rendimento da reacção. De qualquer modo, no geral, o iodeto de arilo correspondente ao de brometo apresentou melhores rendimentos podendo a reacção ocorrer mesmo sem a presença de fosfinas (Esquema 17).^{63,64}



Esquema 17

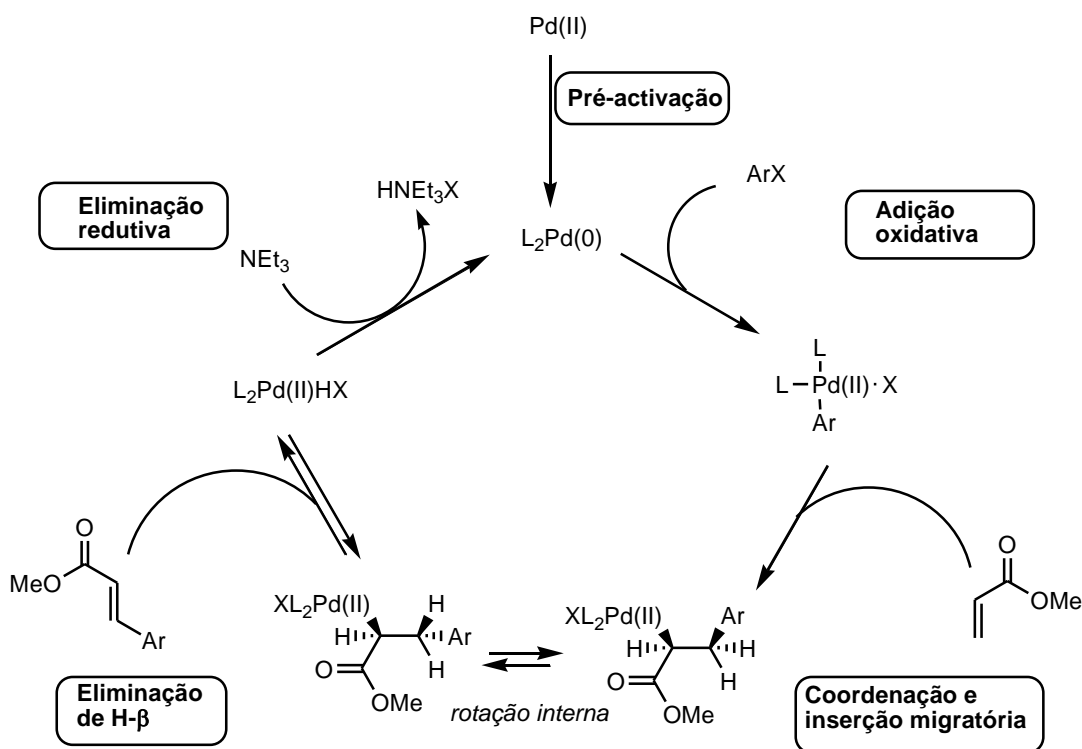
Quando ambos os substituintes, iodo e bromo estão presentes no grupo arilo, a catálise por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é selectiva para a posição iodada. O bromo pode reagir subsequentemente com mais uma molécula de alceno se uma triarilfosfina for adicionada ao catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Esquema 18).⁶⁵



Esquema 18

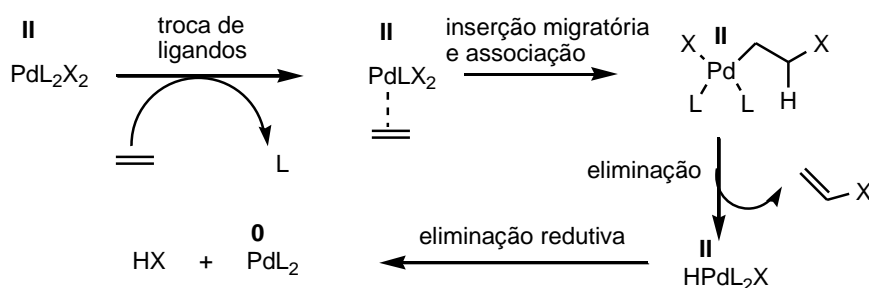
O mecanismo

O mecanismo da reacção de Heck tem sido alvo de muitos estudos sendo o representado no esquema 19 o geralmente aceite.^{55,56,60}



Esquema 19

O mecanismo inicia-se com a **pré-activação** do complexo de paládio através da redução de Pd(II) a Pd(0), espécie cataliticamente activa insaturada com 14 electrões e geralmente coordenada com ligandos deficientes em electrões. Este passo ocorre *in situ* sendo esta redução geralmente acompanhada por ligandos de fosfina. A redução é auxiliada por nucleófilos duros, tais como iões hidróxido e alcóxido, ou em casos especiais por iões fluoretos na presença de água.^{58,66} Supõe-se que o nucleófilo ataca a fosfina coordenada como se se tratasse de uma substituição nucleofílica a um átomo de fósforo. Para além dos ligandos de fosfinas ou de aminas, a redução do paládio pode ser auxiliada por alkenos (Esquema 20).⁶⁷ Quando o catalisador utilizado já possui o paládio no estado de oxidação 0, a activação acontece por perda de um dos ligandos sem ocorrer redução.⁵⁸



Esquema 20

Após a pré-activação do paládio, o ciclo catalítico da reacção possui quatro passos distintos:

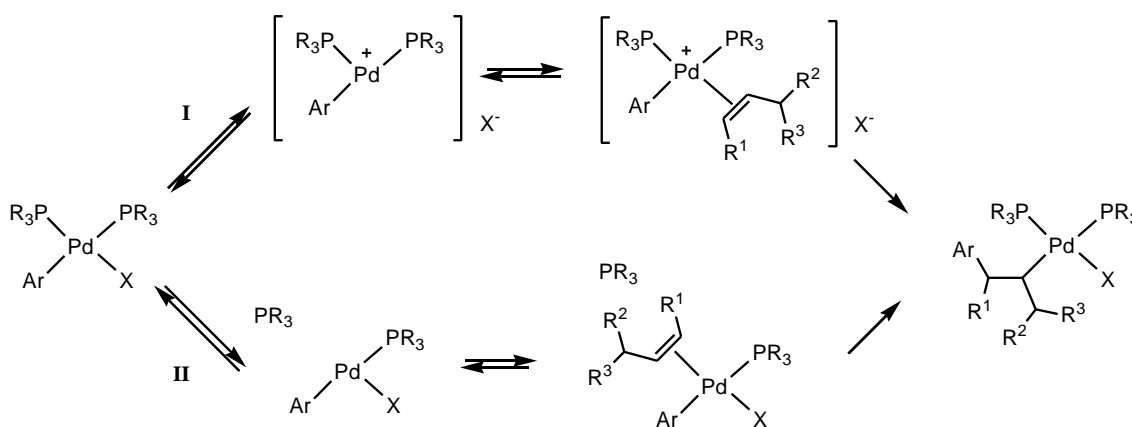
- Adição oxidativa
- Coordenação-inserção migratória
- Eliminação de H-β – dissociação
- Eliminação redutiva com regeneração do Pd(0)-término do ciclo catalítico.

No passo da **adição oxidativa** ocorre a adição do haleto de arilo ou alquilo ao complexo de paládio havendo a formação de uma ligação σ entre o metal e o átomo de

carbono. A ruptura da ligação C-halogénio é concertada com a formação da nova ligação C-metal. Com excepção de alguns iodetos de arilo a presença de ligandos é necessária para a adição oxidativa.⁶⁸

A etapa seguinte do ciclo é aquela que envolve a formação da nova ligação carbono-carbono. Neste passo ocorre a **coordenação e inserção** do alceno na ligação Pd-arilo, sendo esta fase determinante para a régio- e estereoquímica do produto resultante.⁵⁸ O alceno e o complexo de paládio assumem uma geometria co-planar para que ocorra a inserção num processo de adição *syn*. O paládio forma assim um complexo π com o alceno, após a dissociação de um dos ligandos de trifenilfosfina e posteriormente por adopção de orientação *cis* do alceno e dos ligandos arílicos ocorrendo a **inserção migratória**. Assim o alceno insere-se na ligação σ -arilpaládio, num passo de adição *syn*, originando o complexo σ alquil-paládio. A adição de paládio à dupla ligação ocorre no carbono mais rico em electrões e o grupo arilo ao carbono mais deficiente em electrões. Esta adição-*syn* pressupõe a rotação da ligação carbono-carbono da espécie σ -alquilpaládio, antes que possa ocorrer a eliminação do hidrogénio- β .⁶⁸

Estudos desenvolvidos independentemente pelos grupos de investigação de Ozawa⁶⁹ e de Cabri e Candini⁶⁸ apontam para um alargamento do mecanismo com duas vias possíveis (Esquema 21):^{55,70}



Esquema 21

- I. Catiónica ou polar, em que ocorre a dissociação do haleto ou triflato do complexo de paládio ArPdL_2 , originando o contra-íão X^- e o complexo de Pd(II) carregado positivamente. O alceno coordena-se assim na posição livre do complexo ArPdL_2 seguindo-se a inserção na ligação Pd-Ar e restabelecimento da ligação Pd-X .
- II. Não polar, em que o ligando de fosfina simplesmente se dissocia do complexo de paládio, originando o intermediário neutro do tipo ArPdXL . A coordenação e inserção da olefina ocorrem na posição livre.

A escolha da via depende de vários factores sendo a natureza do halogénio ou do triflato determinante para essa escolha. Geralmente reacções em que o complexo formado contém uma ligação do tipo Pd-OTf seguem a via catiónica devido à fraqueza desse tipo de ligação, que se dissocia mais facilmente que a ligação Pd-fosfina .^{60,70} Contudo, quando um excesso de iões haleto é adicionado à espécie Pd-OTf é seguida a via não-polar: os iões haletos removem o triflato do centro do paládio, formando uma ligação mais forte Pd-X . A adição de sais de prata ao meio reaccional facilitam a remoção de halogénios, promovendo a formação do contra-íão X^- e consequentemente a via catiónica.⁶⁰ O substrato alceno também influencia a via a seguir demonstrando que a reactividade dos complexos catiónicos ou neutros são influenciados pela natureza destes. Alcenos ricos em electrões reagem mais facilmente com complexos de paládio catiónicos, enquanto que as olefinas deficientes em electrões reagem mais rapidamente com os complexos neutros de paládio.

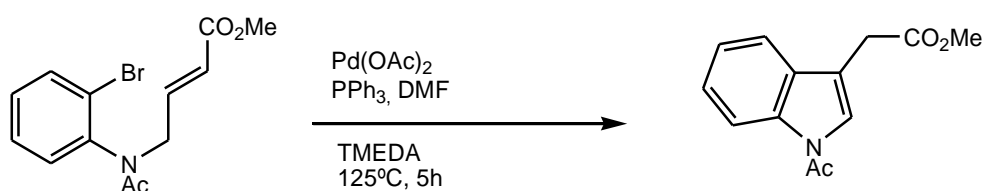
A etapa seguinte do ciclo consiste na **eliminação** de um hidrogénio que se encontra na posição β relativamente ao paládio com a formação de um novo complexo de paládio HPdL_2X . Esta eliminação ocorre por um processo *syn* sendo estereosselectiva; a sua eficiência está relacionada com a dissociação da olefina do complexo de paládio(II). A presença de outros hidrogénios β promove a formação de vários isómeros e diminui o rendimento da reacção.⁶⁸ O passo da β -eliminação é reversível.⁵⁶

Para finalizar o catalisador de paládio é regenerado a Pd(0) por **eliminação redutiva**. A redução de $\text{L}_2\text{Pd(H)X}$ a $\text{L}_2\text{Pd(0)}$ é auxiliada pela adição de uma base. As

bases mais comuns são as trialquilaminas ou sais inorgânicos, embora também tenham sido alcançados bons resultados com “esponjas de prótons” ou sais de prata como AgI.⁶⁸

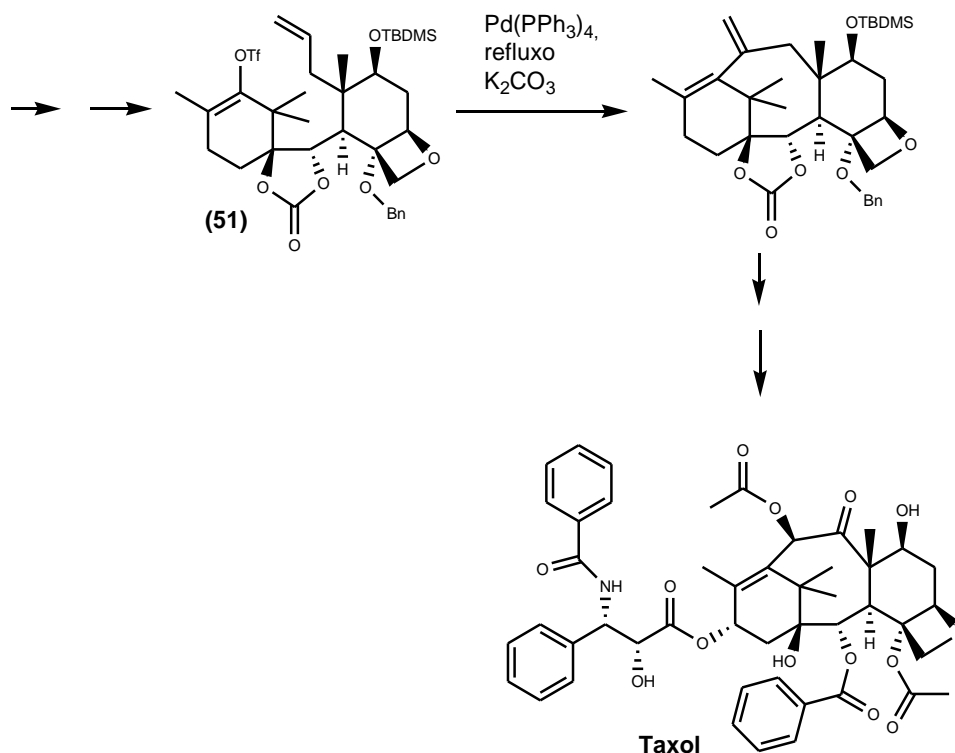
A reacção de Heck intramolecular

A reacção de Heck intramolecular foi descrita pela primeira vez em 1977 por Mori e Ban⁷¹ na produção de um derivado do indol (Esquema 22).



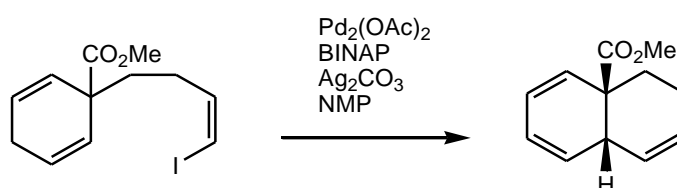
Esquema 22

Em meados dos anos 90, Danishefsky⁷² descreveu a síntese total do taxol, um importante composto com propriedades anti-cancerígenas e largamente utilizado como fármaco no tratamento de vários tipos de tumores. O taxol é um composto complexo com uma rota de síntese também complexa, com um dos passos determinante da síntese a ciclização do composto (**51**), realizada por uma reacção de Heck intramolecular tendo como catalisador o Pd(PPh₃)₄ e o carbonato de potássio como base (Esquema 23).



Esquema 23

Assim, a reacção de Heck intramolecular constitui mais uma ferramenta para a obtenção de compostos cíclicos e de macrociclos mais complexos. Nos últimos anos, muitos estudos foram publicados referindo a vantagem desta reacção principalmente na síntese de compostos contendo carbono quirais terciários ou quaternários (Esquema 24).^{55,60,73}



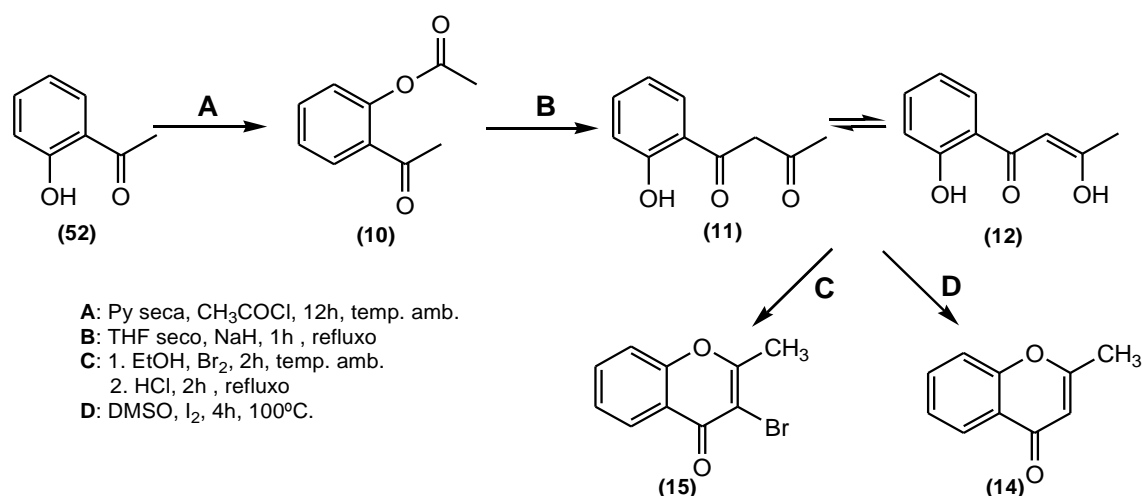
Esquema 24

2. Síntese de 1-arilxantonas

2.1. Síntese de 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 2-metil-4*H*-cromen-4-ona

Como foi apresentado no primeiro capítulo (Esquema 13), a rota de síntese para obter 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas parte de duas cromonas: a 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**) e a 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**).

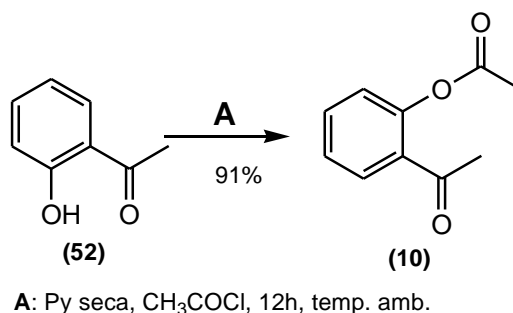
A metodologia de síntese aplicada na obtenção destas duas cromonas é uma adaptação ao método de Baker - Venkataraman conforme apresentado no esquema 25. O primeiro passo consiste na acetilação da 2'-hidroxiacetofenona (**52**) seguida de uma transposição do grupo acetilo para formar a butanodiona (**11**). Partindo desta é então possível a obtenção da 2-metil-4*H*-cromen-4-ona e da 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona por vias diferentes: a primeira apenas por ciclização e a segunda por bromação e ciclização. De seguida abordar-se-á pormenorizadamente cada uma destas etapas.



Esquema 25

2.1.1. Síntese de acetato de 2-acetilfenilo

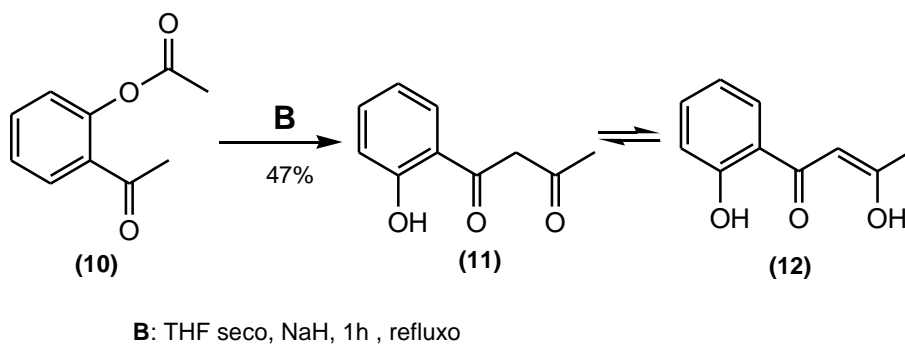
As condições óptimas para a síntese do acetato de 2-acetilfenilo foram já estudadas pelo nosso grupo de investigação.⁷⁴ Verificou-se que a 2'-hidroxiacetofenona em piridina seca na presença de 2 equivalentes de cloreto de acetilo origina o acetato de 2-acetilfenilo em bom rendimento (Esquema 26).



Esquema 26

2.1.2. Síntese de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxibut-2-en-1-ona

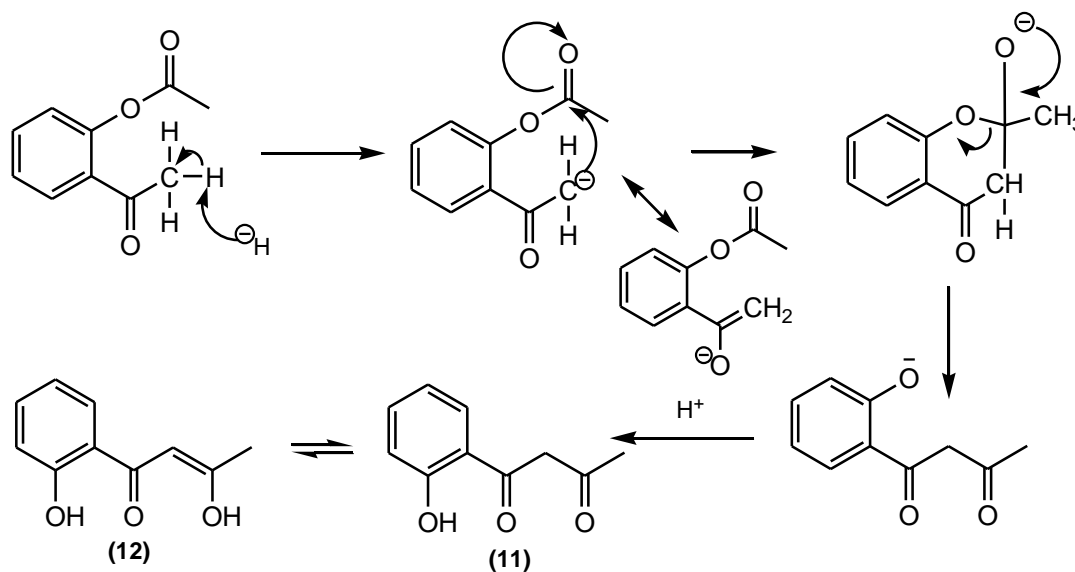
A síntese da 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxibut-2-en-1-ona (**11/12**) ocorre por transposição do grupo acetilo do acetato de 2-acetilfenilo (**10**) em THF com 1,5 equivalente de hidreto de sódio em refluxo durante 1 hora. O rendimento obtido foi moderado (Esquema 27) e o aumento do tempo da reacção para 2 e 3 horas não mostrou melhoria no rendimento. O espectro de RMN de ¹H mostrou a presença dos dois tautómeros (**11**) e (**12**), que se encontram em equilíbrio ceto-enólico, embora predomine a forma enólica 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxibut-2-en-1-ona (**12**).



Esquema 27

O mecanismo para esta transformação começa pela formação de um carbanião na posição α devido à presença do ião hidreto. O ataque deste ao carbonilo do grupo acetilo origina uma estrutura cíclica que ao restabelecer a dupla ligação do oxigénio abre completando a transposição do grupo acetilo (Esquema 28).

Mecanismo proposto:

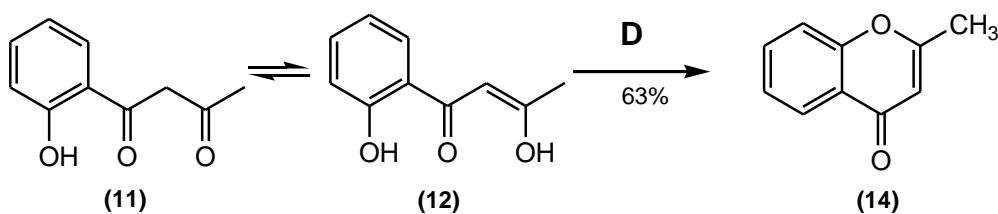


Esquema 28

2.1.3. Síntese de 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 2-metil-4*H*-cromen-4-ona

A síntese destas duas cromonas foi efectuada por dois métodos completamente distintos, pois para obter a 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) é apenas necessário a ciclização da 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-but-2-en-1-ona (**11/12**), enquanto que na 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**) ocorre introdução do átomo de bromo na posição 3 antes da ciclização.

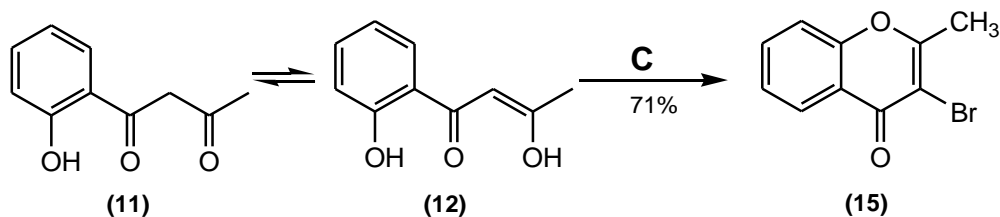
A síntese da 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) realizou-se por tratamento de (**11/12**) com uma quantidade catalítica de iodo (0,05 equiv.) em dimetilsulfóxido a 100°C durante 4 horas. A cromona foi obtida com um rendimento moderado (Esquema 29). O aumento do tempo da reacção para 6 e 8 horas não evidenciou melhoria no rendimento da reacção.



D: DMSO, I_2 , 4h, 100°C.

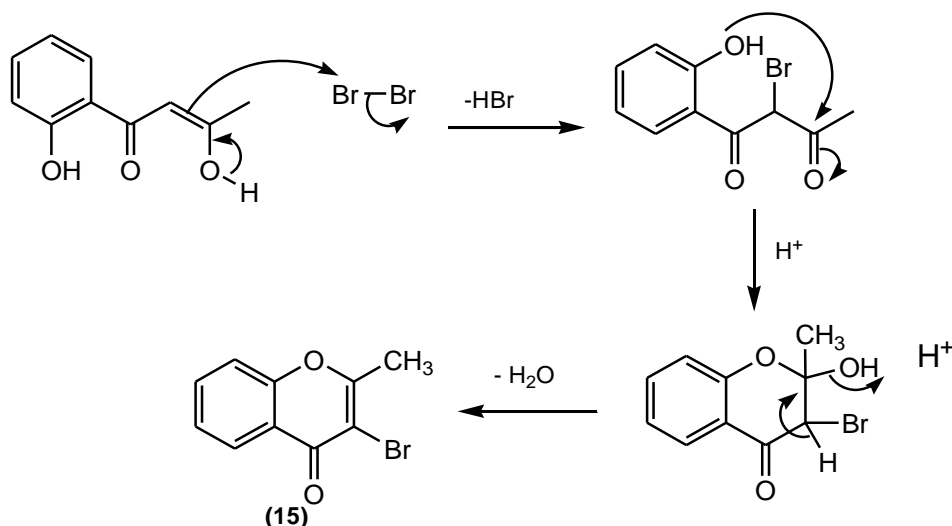
Esquema 29

Na obtenção da 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona considerou-se o método desenvolvido por Ibrahim⁷⁵ que acontece em duas etapas: i) adição de bromo em excesso em etanol à 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona (**11/12**); a reacção ocorreu durante duas horas à temperatura ambiente; ii) acidificação do meio com HCl concentrado, a reacção refluxou mais duas horas. A cromona foi obtida com um bom rendimento (Esquema 30).



Esquema 30

O mecanismo desta reacção começa pela α -bromação da 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona (**12**) com libertação de ácido bromídrico. Posteriormente a ciclização ocorre em meio ácido por ataque nucleofílico do grupo hidroxilo à posição 3. A dupla ligação forma-se por libertação de uma molécula de água catalisada por meio ácido (Esquema 31).

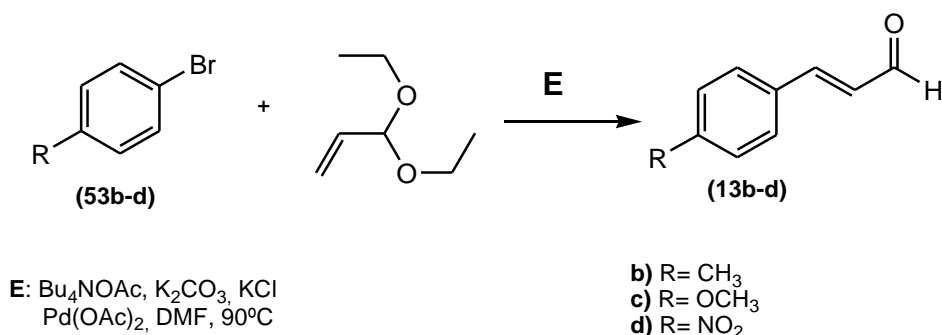


Esquema 31

2.2. Síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

2.2.1. Síntese de cinamaldeídos

Os *p*-nitro, *p*-metil e *p*-metoxicinamaldeídos (**13b-d**) usados na síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas não se encontram comercialmente disponíveis e foram obtidos segundo o método desenvolvido por Cacchi e colaboradores (Esquema 32).⁷⁶ Assim, a reacção dos bromobenzenos (**53b-d**) convenientemente substituído na presença de acroleína diacetal, em DMF a 90°C, tendo o acetato de paládio como catalisador, produziu os cinamaldeídos desejados (**13b-d**) em rendimentos moderados (Tabela 1).



Esquema 32

Tabela 1- Rendimentos obtidos na síntese de cinamaldeídos (**13b-d**)

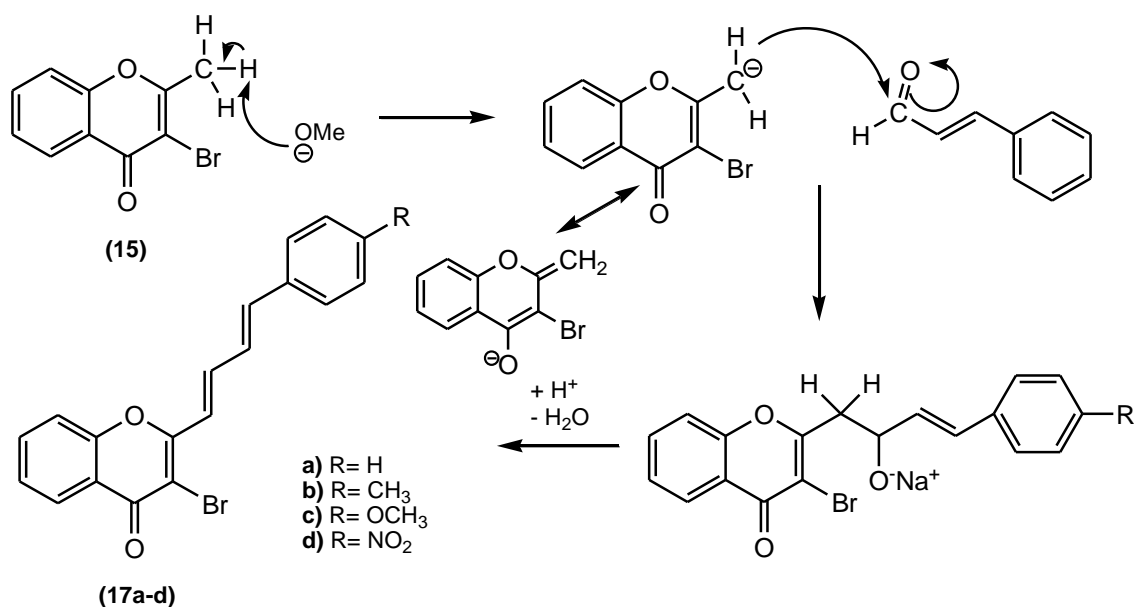
Bromobenzeno	Cinamaldeído	Tempo	η (%)
53b	13b	4h	60
53c	13c	8h	64
53d	13d	5h	70

2.2.2. Síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas e (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas

O método desenvolvido na síntese destes derivados de cromonas baseia-se no facto de os reagentes de partida (**14**) e (**15**) possuírem protões acídicos no substituinte metilo da posição 2. Assim, torna-se possível a formação de um carbanião na presença de uma base forte, neste caso alcóxidos de sódio, e ocorrer uma condensação do tipo

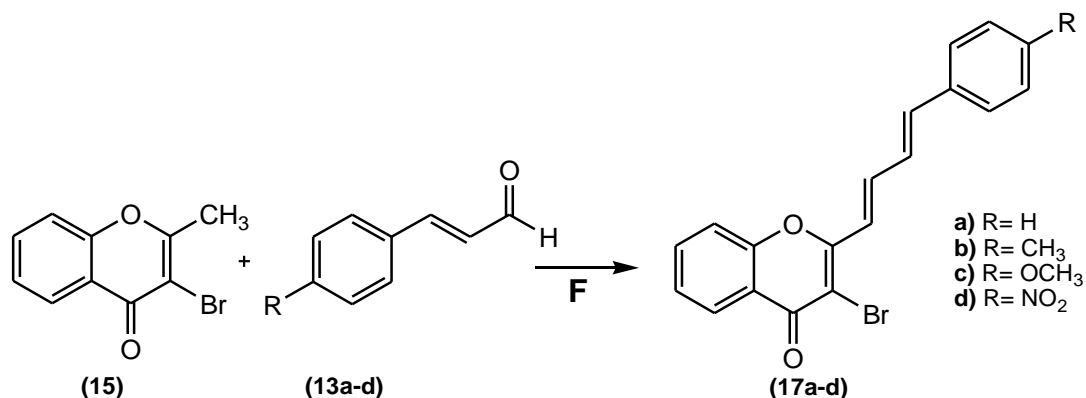
aldólica em meio básico entre a cromona de partida e o cinamaldeído convenientemente substituído (Esquema 33).

Mecanismo proposto:



Esquema 33

A síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**) foi realizada partindo da 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**) e dos cinamaldeídos (**13a-d**) convenientemente substituídos. A condensação dos dois compostos efectuou-se em metanol recentemente destilado e seco ao qual foram adicionados 4 equivalentes de sódio metálico. A reacção foi mantida à temperatura ambiente durante 48h (Esquema 34). O aumento do tempo de reacção nestas condições não altera o rendimento da mesma. As cromonas foram obtidas em bons rendimentos (Tabela 2) excepto para (**17a**) que teve um rendimento moderado. Este resultado pode ser devido ao facto deste derivado ser o único que se apresenta sob a forma de um óleo e se degradar com alguma facilidade. Os espectros de RMN de ¹H evidenciaram que as duplas ligações se encontram em configuração *trans* ($J \sim 15\text{-}16\text{ Hz}$).



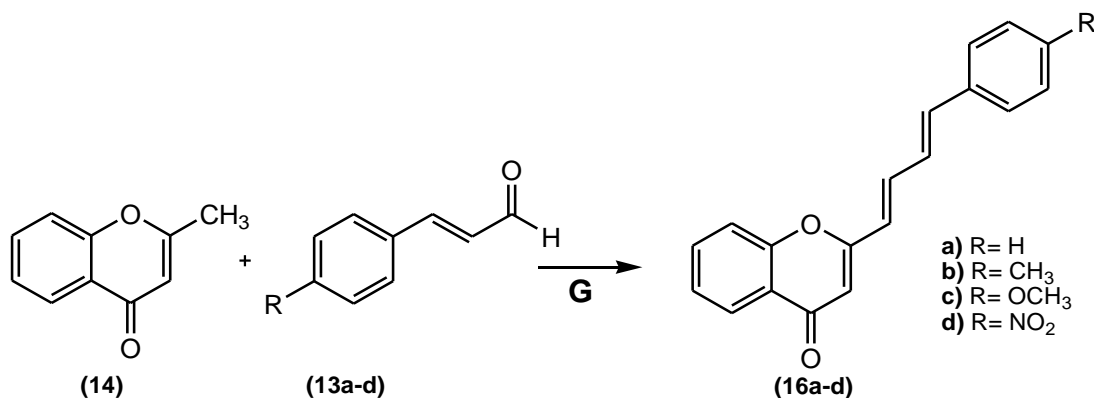
F: MeOH, NaOMe, 48h, temp.amb.

Esquema 34

Tabela 2 - Rendimentos obtidos na síntese de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**)

Cinamaldeído	Produto obtido	η (%)
13a	17a	68
13b	17b	79
13c	17c	70
13d	17d	95

A síntese de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**) iniciou-se de modo idêntico às anteriores partindo da cromona (**14**) e do cinamaldeído não substituído (**13a**). Surpreendentemente não se verificou nenhuma reacção entre os dois compostos. Repetiu-se a reacção a 40°C mas os resultados foram semelhantes aos anteriores. Posteriormente alterou-se o alcóxido presente na reacção para etóxido de sódio e consequentemente o solvente para etanol, mantendo as restantes condições inalteradas (Esquema 35). As (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**) foram obtidas com rendimentos de baixo a bons (Tabela 3). Estes derivados também são pouco estáveis, provavelmente devido à presença das duplas ligações, sendo a cromona não substituída (**16a**) extremamente difícil de conservar. As outras cromonas (**16b-d**) também demonstraram alguma degradação quando dissolvidas em clorofórmio ou diclorometano. Também nestas cromonas os espectros de RMN de ¹H evidenciaram a configuração *trans* nas duplas ligações.



G: EtOH, NaOEt, 48h, temp. amb.

Esquema 35

Tabela 3 - Rendimentos obtidos na síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**)

Cinamaldeído	Produto obtido	η (%)
13a	16a	49
13b	16b	57
13c	16c	70
13d	16d	21

2.3. Síntese de 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas

2.3.1. Estudos da reacção de Heck

Como já foi referido no capítulo anterior, a rota considerada para sintetizar 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas envolve a reacção de Heck intramolecular partindo de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**).

No estudo das condições da reacção de Heck utilizaram-se como reagentes de partida as cromonas substituídas com o grupo metilo (**17b**) e metoxilo (**17c**), de forma a facilitar a análise espectroscópica dos produtos obtidos.

O primeiro catalisador experimentado com a cromona (**17b**) foi o tetraquis(trifenilfosfina) de paládio(0) em NMP com 1 equivalente de NEt₃ e 0,1 equivalente de trifenilfosfina. A reacção foi mantida sob refluxo durante 9h.

Efectuaram-se vários controlos por tlc ao longo do tempo sem se verificar uma evolução positiva da reacção e observando sempre a presença, ainda significativa, do reagente de partida. Das fracções recolhidas e por análise de RMN de ^1H verificou-se apenas a presença do reagente de partida e de produtos de degradação.

Sem resultados na primeira reacção e partindo agora da cromona (**17c**) alterou-se o catalisador para cloreto de paládio(II) sem alterar as quantidades de base e de fosfina. A reacção foi efectuada a 120°C durante 6h em NMP. Neste caso também se recuperou apenas reagente de partida.

Alterou-se novamente o catalisador, desta vez para acetato de paládio(II), usando a DMF como solvente, o K_2CO_3 como base e a PPh_3 como ligando. A reacção decorreu a 110°C durante 12 h. A cromona utilizada foi a (**17b**). Duas fracções foram recolhidas da purificação da reacção. Após análise de RMN de ^1H constatou-se que uma delas era constituída apenas por produtos de degradação enquanto que a segunda fracção era a cromona (**16b**) tendo acontecido assim a desbromação do reagente inicial (**17b**). A (*E,E*)-2-[4-(4-metilfenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16b**) foi obtida com um rendimento de 14%. Continuou-se o estudo com este catalisador e ligando mas alterando o solvente para NMP e a base para NEt_3 . A reacção foi realizada com a (*E,E*)-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**17c**) a 100°C durante 12h. Após tratamento e purificação da reacção dois compostos foram isolados e analisados por RMN de ^1H . O primeiro tratava-se do reagente inicial (**17c**) (10%) e o segundo constatou tratar-se novamente da cromona desbromada (**16c**) (8%).

Seguidamente testou-se a reacção de Heck sob irradiação com microondas a 400W durante 10 min. O solvente e o catalisador usados foram a NMP e o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ respectivamente. Neste caso também se usou um sal de tetrabutylamónio, pois estudos desenvolvidos por Jeffery⁷⁷ comprovaram um aumento da reactividade por aceleração da regeneração do paládio. As bases adicionadas foram a DABCO e o K_2CO_3 . Nesta reacção não foi adicionado o ligando fosfina optando-se por acrescentar KCl. A combinação $\text{Bu}_4\text{NBr/KCl}$ tem sido usada para controlar a selectividade no passo da eliminação redutiva.⁷⁸ Verificou-se por tlc que após 10 minutos de reacção o reagente inicial (**17b**) tinha sido completamente consumido. A purificação por cromatografia fina mostrou a existência de muitos produtos pelo que foi impossível isolar qualquer um deles.

As condições utilizadas para as reacções anteriormente referidas encontram-se resumidas na tabela 4.

Tabela 4- Condições experimentais utilizadas nas reacções de Heck

Reagente Inicial	Catalisador	Base	Ligando	Solvente/ Temperatura	Tempo/ Condições	Produto obtido
17b	Pd(PPh ₃) ₄ 0,05 equiv.	NEt ₃ 1 equiv.	PPh ₃ 0,1 equiv.	NMP 160°C	9h clássico	_____
17c	PdCl ₂ 0,05 equiv.	NEt ₃ 1 equiv.	PPh ₃ 0,1 equiv.	NMP 120°C	6h clássico	_____
17b	Pd(OAc) ₂ 0,016 equiv.	K ₂ CO ₃ 3 equiv.	PPh ₃ 0,1 equiv.	DMF 110 °C	12h clássico	16b 14%
17c	Pd(OAc) ₂ 0,05equiv.	NEt ₃ 1 equiv.	PPh ₃ 0,1 equiv.	NMP 100°C	12h clássico	16c 8%
17b	Pd(OAc) ₂ 0,06 equiv.	K ₂ CO ₃ /DABCO 1,5 e 0,13 equiv.	KCl* 1 equiv.	NMP 200°C	10min Microondas 400W	_____

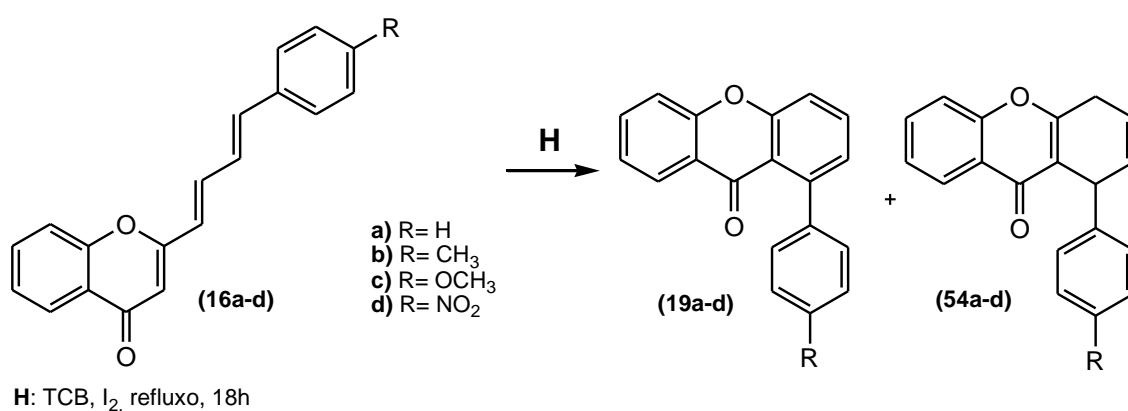
* Foram também adicionados 2 equivalentes de Bu₄NBr

A reacção de Heck, sendo uma reacção complexa, possui muitas variáveis associadas que vão desde da escolha do catalisador, ao solvente, à base e até se deve ou não ser assistida por ligandos de fosfina. Para além destes factores, muitos outros aditivos têm vindo a ser estudados nos últimos anos.⁷⁸ As combinações possíveis para esta reacção são muito variadas e encontrar as ideais é uma tarefa árdua. Sem resultados em concreto e com o tempo a esgotar-se decidiu tentar-se a síntese das 1-aril-9H-xanten-9-onas por outro método que se abordará em seguida.

2.3.2. Partindo de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4H-cromen-4-onas

Depois do insucesso verificado com as 3-bromocromonas (**17a-d**) na síntese de 1-aril-9H-xanten-9-onas através de uma reacção de Heck intramolecular decidiu-se tentar a electrociclização das cromonas não bromadas na posição 3 (**16a-d**). Para tal

optou-se por usar um solvente com elevado ponto de ebulição, o 1,2,4-triclorobenzeno (TCB), ao qual se adicionou cada uma das (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**) e uma quantidade mínima de iodo (Esquema 36). Para posterior comparação dos rendimentos da reacção, as condições reaccionais foram idênticas para todos os substituintes; refluxo durante 18h. Após o término da reacção e na purificação por cromatografia de camada fina constatou-se a presença de três compostos maioritários: As xantonas pretendidas (**19a-d**) com maior *R_f* e as respectivas 1,4-di-hidroxantonas (**54a-d**) de menor *R_f*, mas com maior *R_f* que os reagentes de partida, que também foram isolados (Tabela 5).



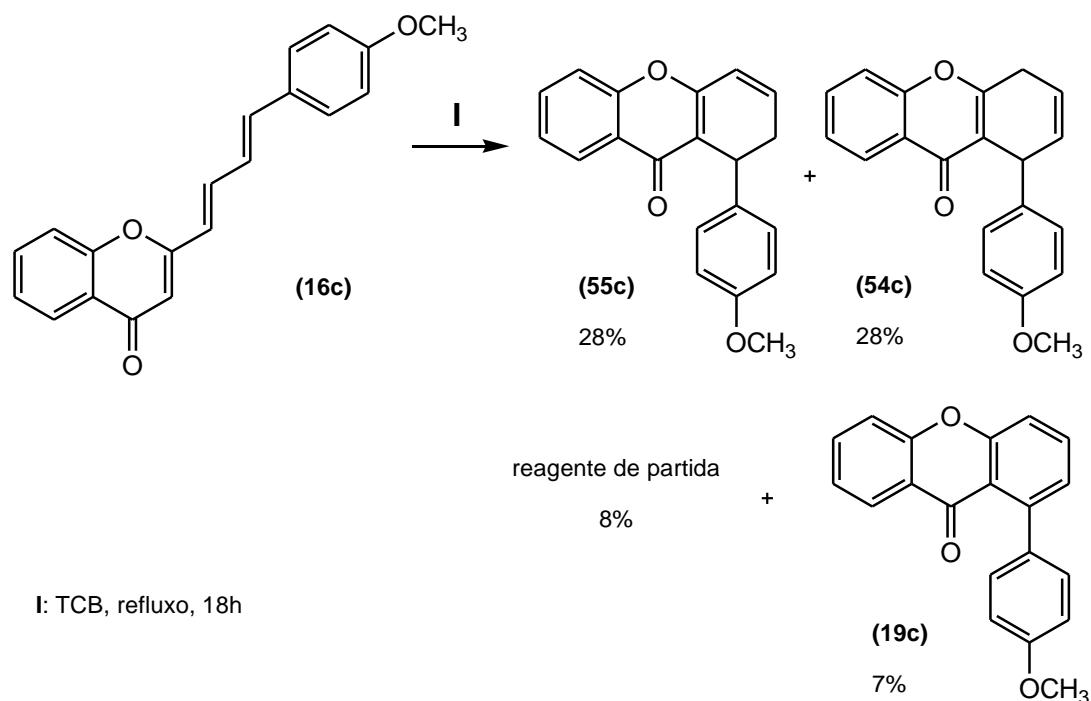
Esquema 36

 Tabela 5 – Rendimentos obtidos na síntese de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**) e 1-aril-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**).

Reagente Partida	(19) η (%)	(54) η (%)	Reagente partida recuperado (%)
16a	15	20	44
16b	32	4	34
16c	27	14	26
16d	36	7	11

Efectuou-se igualmente a reacção da (*E,E*)-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16c**) em 1,2,4-triclorobenzeno com refluxo durante 18h mas sem a presença de iodo (Esquema 37). Obtiveram-se os dois isómeros de di-hidroxantona (**55c**) e (**54c**) com 28% de rendimento cada e a xantona pretendida com um rendimento de apenas 7%. A importância da presença do iodo será a de facilitar a isomerização das duplas ligações da cromona para uma configuração *cis* e encurtar o tempo de

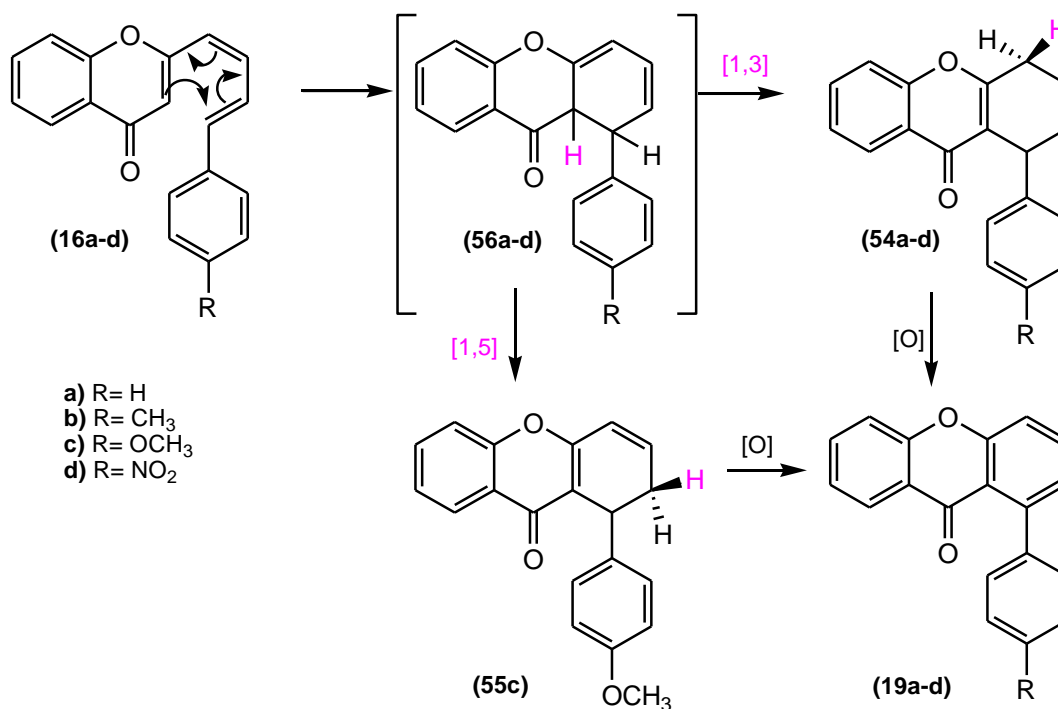
reação.^{79,80,81} Devido à falta de tempo não foi possível realizar mais reações com as outras cromonas (**16a,b,d**) em que se estudaria o factor tempo e qual a sua influência no rendimento da reação.



Esquema 37

O mecanismo para a síntese de 1-aryl-9H-xanten-9-onas (**19a-d**) envolve a deslocalização de 6 electrões π de (**16a-d**) numa electrociclização térmica promovida pela elevada temperatura de refluxo do 1,2,4-triclorobenzeno. A formação dos derivados 1-aryl-1,4-di-hidro-9H-xanten-9-onas (**54a-d**) dá-se por um rearranjo sigmatrópico [1,3] do protão 9a de (**56a-d**). O facto de se registar sempre a presença deste derivado leva a concluir que este será um composto intermediário na síntese destas xantonas. Assim, a aromaticidade do composto final resulta da oxidação *in situ* de (**54a-d**) com o oxigénio presente, dando origem às 1-aryl-9H-xanten-9-onas (**19a-d**) (Esquema 38). Como já foi referido, no caso da (*E,E*)-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**16c**) também se obteve a 1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidro-9H-xanten-9-ona (**55c**) sendo esta originada por um rearranjo sigmatrópico do tipo [1,5] de (**56c**). Estas por oxidação podem também originar as xantonas pretendidas.

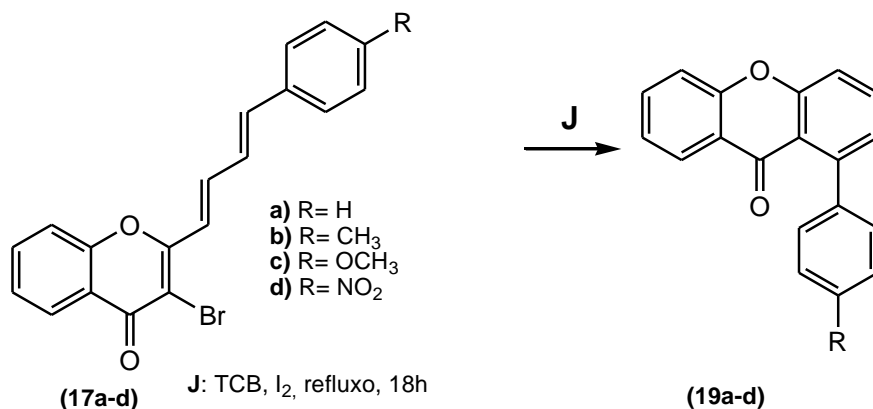
Mecanismo proposto:



Esquema 38

2.3.3. Partindo de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas

Por fim, numa última tentativa de transformar as (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**) nas respectivas 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**) efectuou-se o procedimento idêntico ao das cromonas (**16a-d**) utilizando o TCB como solvente, uma quantidade mínima de iodo e refluxo durante 18h (Esquema 39). A presença do átomo de bromo na posição 3 dificultou a formação do composto desejado e no caso do substituinte nitro não ocorreu sequer reacção. As 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas (**19a-c**) foram obtidas com rendimentos muito baixos. Em todas as reacções houve recuperação do reagente de partida (Tabela 6).



Esquema 39

Tabela 6 – Rendimentos obtidos na síntese de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**)

Reagente Partida	(19) η (%)	Reagente partida recuperado (%)
17a	2	78
17b	1	90
17c	7	36
17d	Não houve reacção	

Resumindo, tudo parece indicar que a electrociclização de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas pode ser uma boa via para a obtenção de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas. Embora os rendimentos fossem abaixo do esperado, a falta de tempo não permitiu realizar mais estudos e otimizar os processos. De qualquer modo, fica em aberto novas rotas de síntese de xantonas sendo possível, com as 1-aril-9*H*-xanten-9-onas já sintetizadas, num trabalho futuro, regressar ao estudo das reacções de Heck intramoleculares.

3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

3.1. Introdução

Em química orgânica é essencial a elucidação estrutural dos compostos sintetizados. Actualmente a espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) é reconhecidamente a técnica mais importante para esse efeito. Para além de RMN de ^1H e de ^{13}C , esta técnica permite-nos obter informações acerca da estrutura espacial das moléculas através de espectros NOESY. A espectrometria de massa (EM) é também muito utilizada na caracterização de compostos orgânicos. Na Universidade de Aveiro o espectrómetro de massa é um Micromass Q-Tof-2 que utiliza como técnica de ionização o electrospray (ESI). Assim, com a combinação destas duas técnicas foi possível caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados neste trabalho.

3.2. Caracterização por RMN

3.2.1. Caracterização de acetato de 2-acetilfenilo

O espectro de RMN de ^1H do acetato de 2-acetilfenilo (**10**) é muito simples conseguindo-se identificar de imediato dois singletos na zona alifática correspondentes ao substituinte 2'-acetiloxilo, a δ 2,36 ppm, e ao substituinte 2-metilo, a δ 2,57 ppm. Na zona aromática encontram-se os prótons do anel benzénico, destacando H-6' que aparece a valores mais altos de frequência na forma de duplo duplete e H-3' a valores mais baixos também na forma de duplo duplete (Figura 1). H-5' e H-4' surgem como ddd a δ 7,33 e 7,55 ppm, respectivamente.

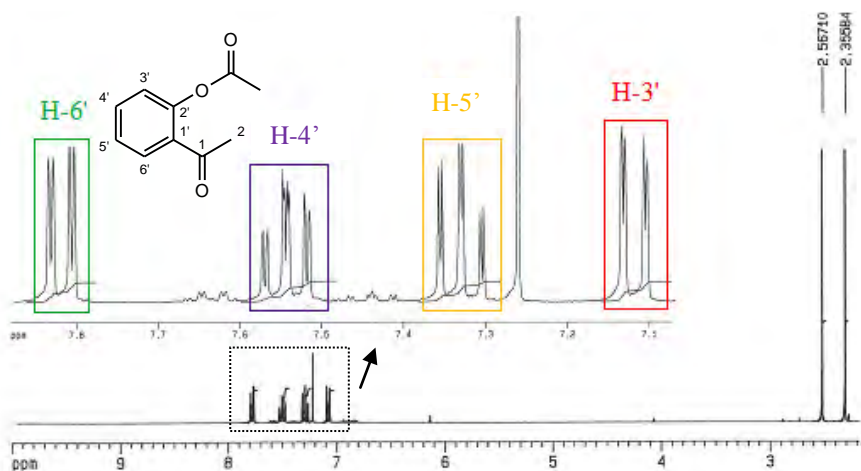


Figura 1- Espectro de RMN de ^1H do acetato de 2-acetilfenilo (**10**)

3.2.2. Caracterização de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona

O espectro de RMN de ^1H relativo a este composto evidencia a presença de **(11)** e **(12)** em equilíbrio ceto-enólico (Figura 2). É visível a predominância da forma enólica **(12)** pela intensidade dos sinais e pela presença a altos valores de frequência do sinal correspondente ao próton 3-OH, a δ 14,98 ppm. Este sinal está na zona mais desprotegida do espectro devido à ligação de hidrogénio entre o próton 3-OH e o átomo de oxigénio do grupo carbonilo. O sinal de 2'-OH aparece a δ 12,08 ppm para o tautómero enólico e a δ 11,94 ppm para o tautómero cetónico. Na zona alifática pode-se ainda assinalar facilmente os singletos correspondentes ao 4-CH₃ a δ 2,32 ppm para **(11)** e 2,16 ppm para **(12)**. O sinal relativo a 2-CH₂ de **(11)** encontra-se a δ 4,11 ppm enquanto que a forma insaturada de **(12)** faz surgir o sinal de H-2, também na forma de singlete, a desvios mais elevados de δ 6,18 ppm. Na zona dos prótons aromáticos foi possível identificar os sinais correspondentes ao anel aromático de **(12)**:

- H-5' como duplo duplete de dupletos a δ 6,88 ppm;
- H-3' como duplo duplete a δ 6,97;
- H-4' como duplo duplete de dupletos a δ 7,44 ppm;
- H-6' como duplo duplete a δ 7,64 ppm.

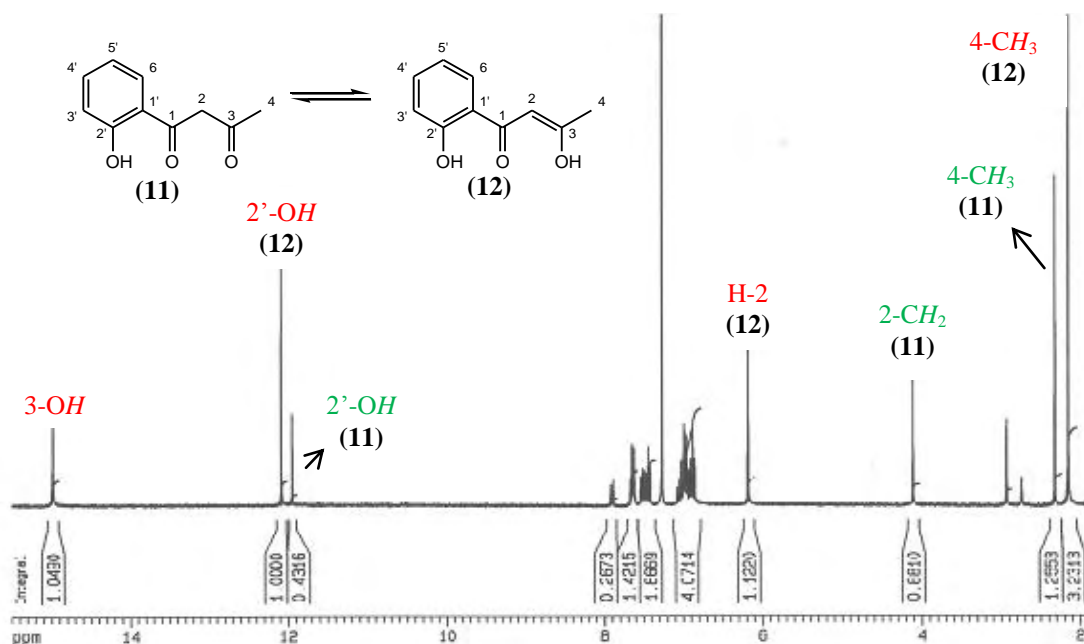


Figura 2- Espectro de RMN de ^1H de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona **(11)**/ 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona **(12)**

3.2.3. Caracterização de 2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona

Nos espectros de RMN de ^1H destas duas cromonas destacam-se os sinais na forma de singuleto a baixos valores de frequência do substituinte 2-metilo a δ 2,67 ppm para a 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**) e δ 2,39 ppm para a 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) (Figura 3). Como é óbvio somente a cromona (**14**) tem o sinal correspondente a H-3 que surge como singuleto a δ 6,18 ppm. O sinal correspondente à ressonância do próton H-5 figura a valores mais elevados de frequência, a δ 8,18-8,24 ppm devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo. H-7 aparece na forma de ddd a δ de 7,65-7,69 ppm, enquanto que H-6 e H-8 surgem na forma de multipletos na 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**). Os desvios e multiplicidade dos sinais destes dois compostos encontram-se resumidos na tabela 7.

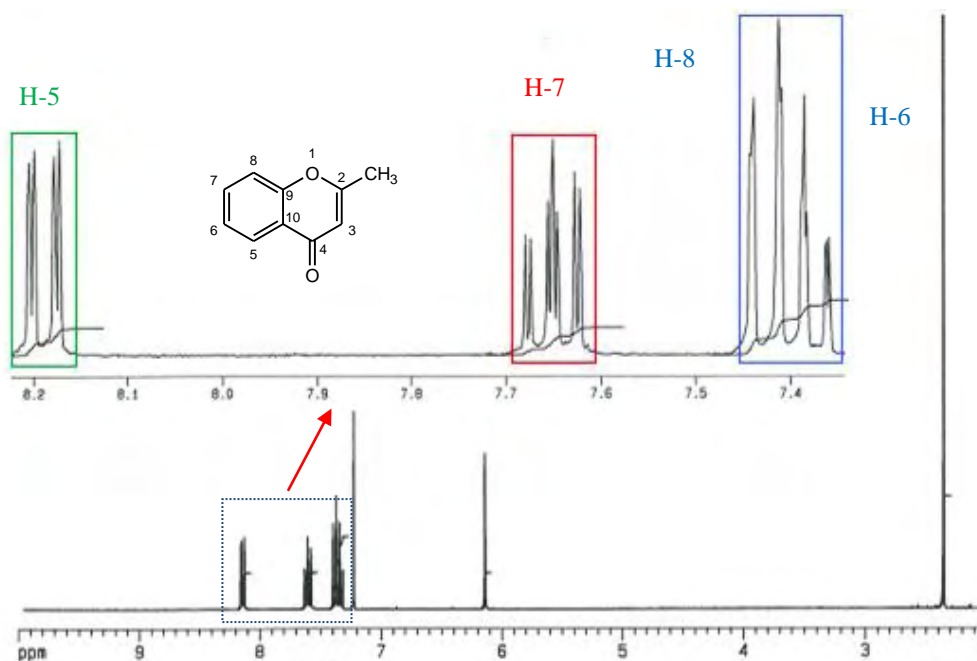


Figura 3- Espectro de RMN de ^1H da 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**).

Tabela 7- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-metil-4*H*-cromen-4-onas (**14**) e (**15**).

cromona	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	2-CH ₃
14	6,18 s	8,18 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7 Hz	7,38 ddd <i>J</i> 7,9; 7,4 e 1,0 Hz	7,65 ddd <i>J</i> 8,3; 7,4 e 1,7 Hz	7,42 dd <i>J</i> 8,3 e 1,0 Hz	2,39 s
15	—	8,24 dd <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz	7,40-7,46 m	7,69 ddd <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,6 Hz	7,40-7,46 m	2,67 s

No caso da 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) efectuou-se uma caracterização completa recorrendo ao espectro de RMN de ^{13}C e às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC. No espectro de RMN de ^{13}C deste composto a ressonância do carbono metílico da posição 2 surge a baixos valores de frequência, a δ 20,6 ppm, e a ressonância de C-4 a altos valores de frequência, a δ 207,0 ppm, valores característicos deste tipo de carbonos. Com a análise do espectro de HSQC (Figura 4) foi possível identificar inequivocamente os sinais de ressonância dos seguintes carbonos protonados:

- C-3 a δ 110,5 ppm
- C-5 a δ 125,6 ppm
- C-6 a δ 124,9 ppm
- C-7 a δ 133,5 ppm
- C-8 a δ 117,8 ppm

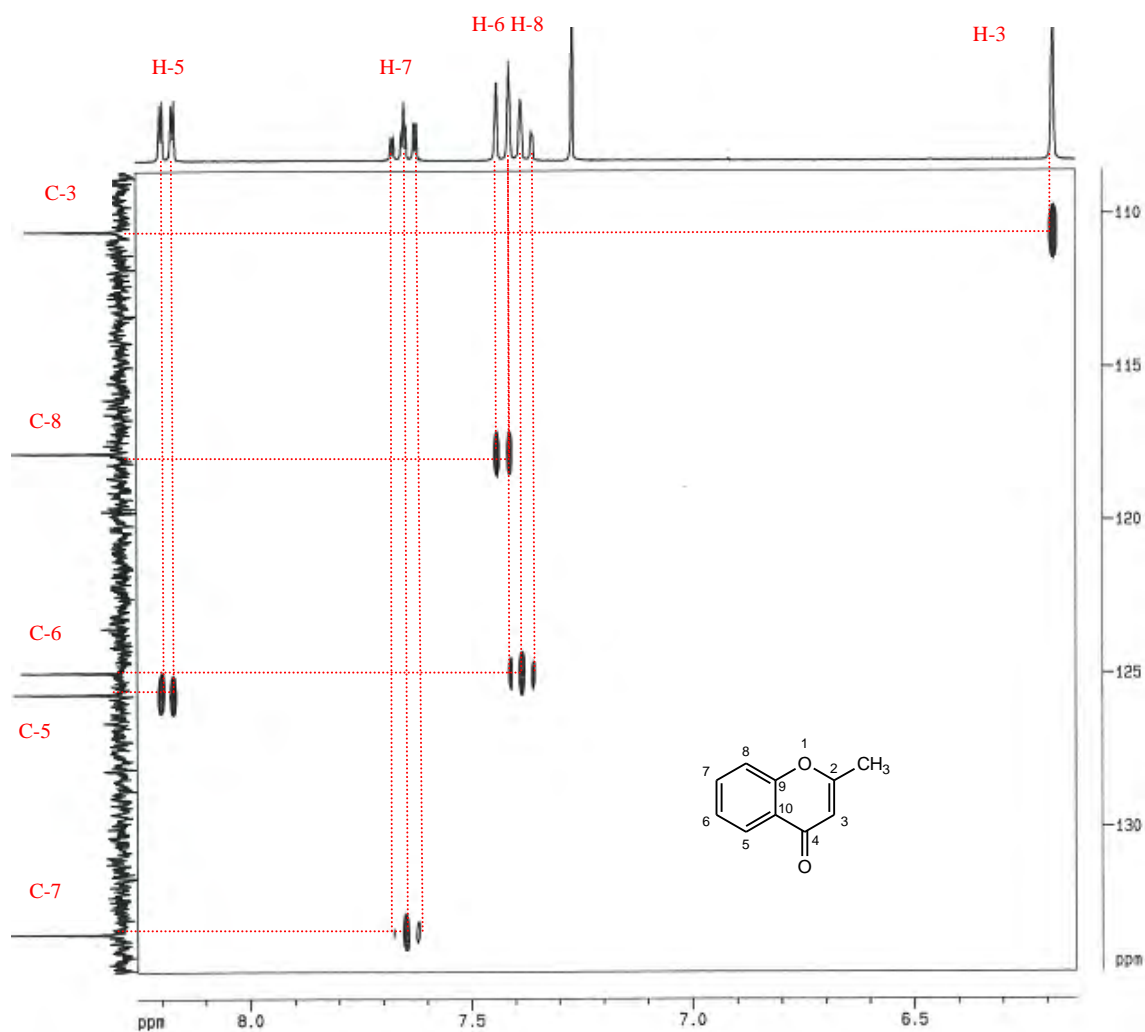


Figura 4- Espectro de HSQC da 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**)

Para identificar a ressonância dos restantes carbonos quaternários recorreu-se ao espectro bidimensional de HMBC onde foi possível observar as diferentes conectividades e verificar que C-2 se encontra a δ 166,2 ppm, C-9 a δ 150,1 ppm e C-10 a δ 123,5 ppm (Figura 5).

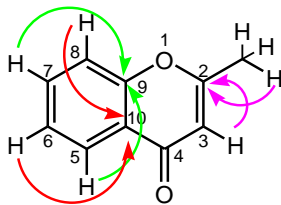


Figura 5 - Principais conectividades observada no espectro de HMBC da 2-metil-4H-cromen-4-ona (**14**)

3.2.4. Caracterização de cinamaldeídos

Os espectros de RMN de ^1H dos cinamaldeídos têm como principal característica o sinal em forma de duplete de relativa à ressonância de CHO , a δ 9,69-9,78 ppm, na zona mais desprotegida do espectro e o sinal correspondente a H- α , a δ 6,61-6,81 ppm, na zona mais protegida. O sinal de H- β surge a valores mais baixos de ressonância, a δ 7,47-7,73 ppm que H- α , devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo (Figura 6). Na zona alifática do espectro de RMN de ^1H de (**13b**) e (**13c**) aparece o sinal relativo a CH_3 e OCH_3 em forma de singletos a δ 2,40 e 3,87 ppm, respectivamente. Os prótons do anel surgem na forma de dupletos devido à simetria em relação ao substituinte da posição 4 realçando que no caso de (**13d**) os prótons H-3,5 aparecem a valores mais elevados de frequência do que H-2,6 devido ao efeito desprotector do substituinte nitro em relação às posições *orto* (Tabela 8).

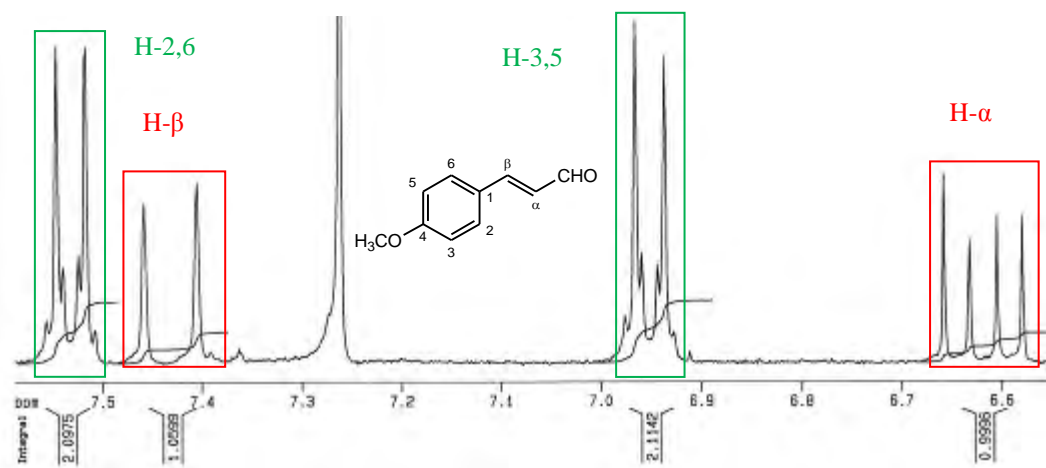


Figura 6- Espectro de RMN do ^1H de 4-metoxicinamaldeído (**13c**).

Tabela 8- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de cinamaldeídos (**13b-c**).

	H- α	H- β	H-2,6	H-3,5	CHO
13b	6,69 dd J 16,0 e 7,8 Hz	7,45 d J 16,0 Hz	7,47 d J 7,5 Hz	7,24 d J 7,5 Hz	9,69 d J 7,8 Hz
13c	6,61 dd J 15,8 e 7,7 Hz	7,43 d J 15,8 Hz	7,53 d J 6,8 Hz	6,95 d J 6,8 Hz	9,65 d J 7,7 Hz
13d	6,81 dd J 16,0 e 7,5 Hz	7,54 d J 16,0 Hz	7,73 d J 6,9 Hz	8,30 d J 6,9 Hz	9,78 d J 7,5 Hz

3.2.5. Caracterização de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas

Os espectros de RMN de ^1H das (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**) têm como principal característica o sinal correspondente a H-5 que surge a desvios $\delta = 8,22-8,27$ ppm na forma de duplo duplete na maioria dos casos. Este sinal aparece a valores mais altos de frequência que os outros prótons devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo da cromona. No caso das cromonas com os substituintes metilo (**17b**) e metoxilo (**17c**) verifica-se o sinal, correspondente a esses prótons, na forma de singuleto na zona alifática a δ 2,38 e 3,85 ppm, respectivamente. Os restantes prótons da estrutura principal da cromona surgem na zona aromática do espectro, nomeadamente:

- H-7 a δ 7,69-7,74 ppm
- H-8 a δ 7,43-7,53 ppm
- H-6 a δ 6,39-7,45 ppm

Em relação aos sinais correspondentes à cadeia insaturada identifica-se facilmente H- α , na forma de duplete, a δ 6,99-7,20 ppm e com constantes de acoplamento J na ordem dos 15,0-16,0 Hz confirmando uma estrutura com configuração *trans* no sistema vinílico $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$. H- β surge a valores mais altos de desvios, a δ 7,50-7,59 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo, enquanto que H- γ e H- δ encontram-se a δ 6,97-7,59 ppm (Tabela 9). No caso da cromona (**17d**) foi possível calcular a constante de acoplamento de H- δ com $J = 15,7$ Hz, confirmando novamente uma configuração *trans* do sistema vinílico $\text{C}\gamma=\text{C}\delta$ (Figura 7). Nos espectros das cromonas substituídas em C-4' (**17b-d**) é visível o sinal correspondente aos prótons H-2',6' e H-3',5 que surgem em forma de dupletos.

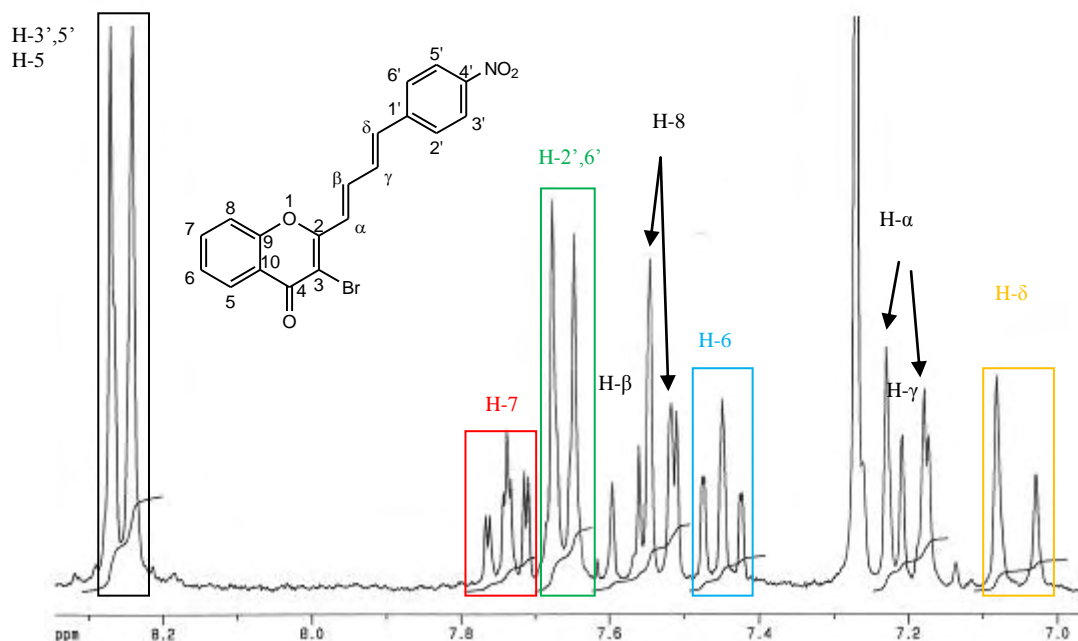


Figura 7- Espectro de RMN de ^1H da (*E,E*)-3-bromo-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**17d**)

Tabela 9 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-ona (**17a-d**).

	17a	17b	17c	17d
H-α	7,07 <i>J</i> 15,1 Hz d	7,04 <i>J</i> 14,8 Hz d	6,99 <i>J</i> 16,0 Hz d	7,20 <i>J</i> 15,3 Hz d
H-β	7,50-7,59 m	7,54 <i>J</i> 14,8; 7,7 e 2,7 Hz ddd	7,52 <i>J</i> 16,0; 8,8 e 1,4 Hz ddd	7,54 <i>J</i> 15,3 e 10,6 Hz dd
H-γ	6,99-7,12 m	6,97-7,06 m	6,93-7,00 m	7,21 <i>J</i> 15,8 e 10,6 Hz dd
H-δ	7,04-7,12 m	7,01-7,06 m		7,05 <i>J</i> 15,8 Hz d
H-5	8,24 <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz dd	8,23 <i>J</i> 8,0 e 1,6 Hz dd	8,22 <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz dd	8,24-8,27 m
H-6	7,41 <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,1 Hz ddd	7,39-7,43 m	7,40 <i>J</i> 7,8 e 1,0 Hz dt	7,45 <i>J</i> 7,7; 7,2 e 0,8 Hz ddd
H-7	7,71 <i>J</i> 8,0; 7,8 e 1,6 Hz ddd	7,70 <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,6 Hz ddd	7,69 <i>J</i> 8,3; 7,8 e 1,6 Hz ddd	7,74 <i>J</i> 8,1; 7,2 e 1,6 Hz ddd
H-8	7,43 <i>J</i> 8,0 e 1,1 Hz dd	7,51 <i>J</i> 7,9 Hz d	7,49 <i>J</i> 8,3 Hz d	7,53 <i>J</i> 8,1 Hz d
H-2',6'	7,50-7,54 m	7,42 <i>J</i> 8,1 Hz d	7,46 <i>J</i> 8,8 Hz d	7,66 <i>J</i> 8,8 Hz d
H-4'	7,31-7,42 m			
H-3',5'		7,20 <i>J</i> 8,1 Hz d	6,91 <i>J</i> 8,8 Hz d	8,24-8,27 m

Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C foi possível identificar a elevados valores de frequência o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico C-4 a δ 172,7-174,9 ppm. Nos compostos (**17b**) e (**17c**) os sinais correspondentes às ressonâncias do carbono metílico e do carbono do metoxilo aparecem a baixos valores de frequência a δ 21,4 e 55,3 ppm, respectivamente, valores característicos deste tipo de carbonos (Tabela 10).

Os sinais dos carbonos ligados a átomos de hidrogénio foram facilmente assinalados recorrendo ao espectro bidimensional de HSQC. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do esqueleto principal da cromona foram idênticos em todas as cromonas :

- C-5 a δ 126,4-126,5 ppm
- C-6 a δ 125,2-125,4 ppm
- C-7 a δ 133,9-134,2 ppm
- C-8 a δ 117,4 ppm

Tabela 10- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**).

	17a	17b	17c	17d
C-2	158,5	158,7	158,8	157,8
C-3	109,4	109,1	108,8	110,5
C-4	172,7	172,7	172,7	174,9
C-5	126,4	126,4	126,4	126,5
C-6	125,3	125,2	125,2	125,4
C-7	134,0	133,9	133,9	134,2
C-8	117,4	117,4	117,4	117,4
C-9	154,9	154,9	154,8	154,9
C-10	122,1	122,1	122,1	122,1
C-α	122,6	121,9	121,2	125,5
C-β	140,0	140,3	140,5	138,4
C-γ	127,2*	126,3	125,2	131,4
C-δ	140,4	140,5	140,2	136,9
C-1'	136,0	133,4	128,9	142,3
C-2',6'	127,2	127,2	128,8	127,6
C-4'	129,2	139,6	160,5	147,6
C-3'-5'	128,9	129,6	114,4	124,3
C (CH₃ ou OCH₃)		21,4	55,3	

*aparece no mesmo sinal que C-2',6'

Os carbonos quaternários foram identificados recorrendo ao espectro de HMBC. Na figura 8 estão representadas as principais correlações encontradas para o composto (**17d**).

Assim, C-9 surge δ 154,8-154,9 ppm, C-10 a δ 122,1 ppm, C-2 a 157,8-158,8 ppm, C-3 a δ 108,8 a 110,5 ppm e C-4' a δ 129,2-160,5 ppm, sendo este último o que sofre maior variação devido ao substituinte presente.

O sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' também sente a presença dos grupos substituintes. No caso do metoxilo, forte dador de electrões, protege os carbonos em posição *orto* e *para*, relativamente a ele, daí que o carbono C-1' sofra desvios para menores valores de frequência (δ 128,9 ppm), enquanto que no substituinte nitro, forte sacador de electrões, acontece o oposto desprotegendo-o aparecendo a valores mais elevados de frequência (δ 142,3 ppm) (Tabela 10).

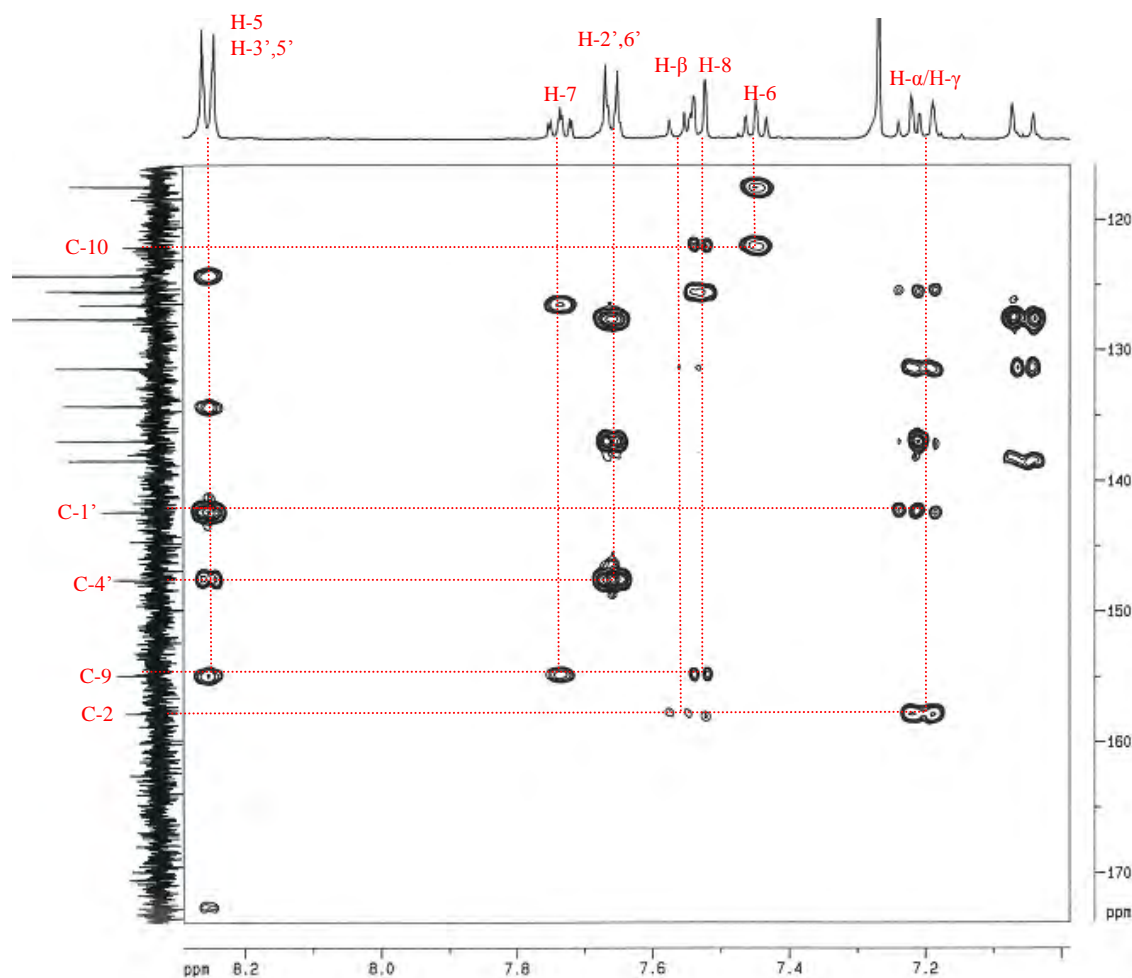


Figura 8- Espectro de HMBC da (*E,E*)-3-bromo-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**17d**).

3.2.6. Caracterização de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

O espectro de RMN de ^1H das (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**) é muito similar ao espectro das cromonas (**17a-d**) distinguindo-se essencialmente pela presença do sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton H-3 a δ 6,24-6,31 ppm (Figura 9).

Na zona mais desprotegida do espectro, devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo, surge o sinal relativo à ressonância de H-5, a δ 8,18-8,20 ppm, em forma de duplo duplete. Os outros sinais referentes à estrutura da cromona foram facilmente identificados por comparação com as caracterizações anteriores. Assim, H-7 surge na forma de duplo duplete de dupletos a δ 7,66-7,70 ppm, H-8 aparece na forma de duplete a δ 7,49-7,50 ppm e H-6 como multiplete na maioria dos casos a δ 7,34-7,44 ppm (Tabela 11).

Nas cromonas substituídas em C-4' (**16c-d**) é possível indicar dois sinais intensos em forma de duplete correspondentes à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5'. No caso das cromonas substituídas com o grupo metilo (**16b**) e metoxilo (**16c**), substituintes dadores de electrões, o sinal de H-3',5' aparece a desvios mais baixos do que H-2',6' pois estão a sofrer o efeito protector do grupo substituinte em posição *orto*. No caso da (*E,E*)-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16d**) com um substituinte sacador de electrões, os prótons H-3',5' sofrem desprotecção aparecendo a desvios mais elevados que H-2',6'.

Os prótons vinílicos H- γ , H- β e H- δ surgem na maioria dos casos como multipletos sendo no entanto possível distinguir H- β a valores mais elevados de frequência, a δ 7,34-7,48 ppm, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. O sinal devido à ressonância de H- α aparece na forma de duplete a δ 6,34-6,50 ppm com uma constante de acoplamento $J \approx 15\text{-}16$ Hz, o que indica tratar-se de uma estrutura com configuração *trans* para o sistema vinílico $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$. Aliás, no caso da cromona (**16d**) foi também possível calcular a constante de acoplamento do próton H- δ , que surge na forma de duplete, com J 15,6 Hz reforçando a noção de tratar-se de uma configuração *trans* no sistema vinílico $\text{C}\gamma=\text{C}\delta$.

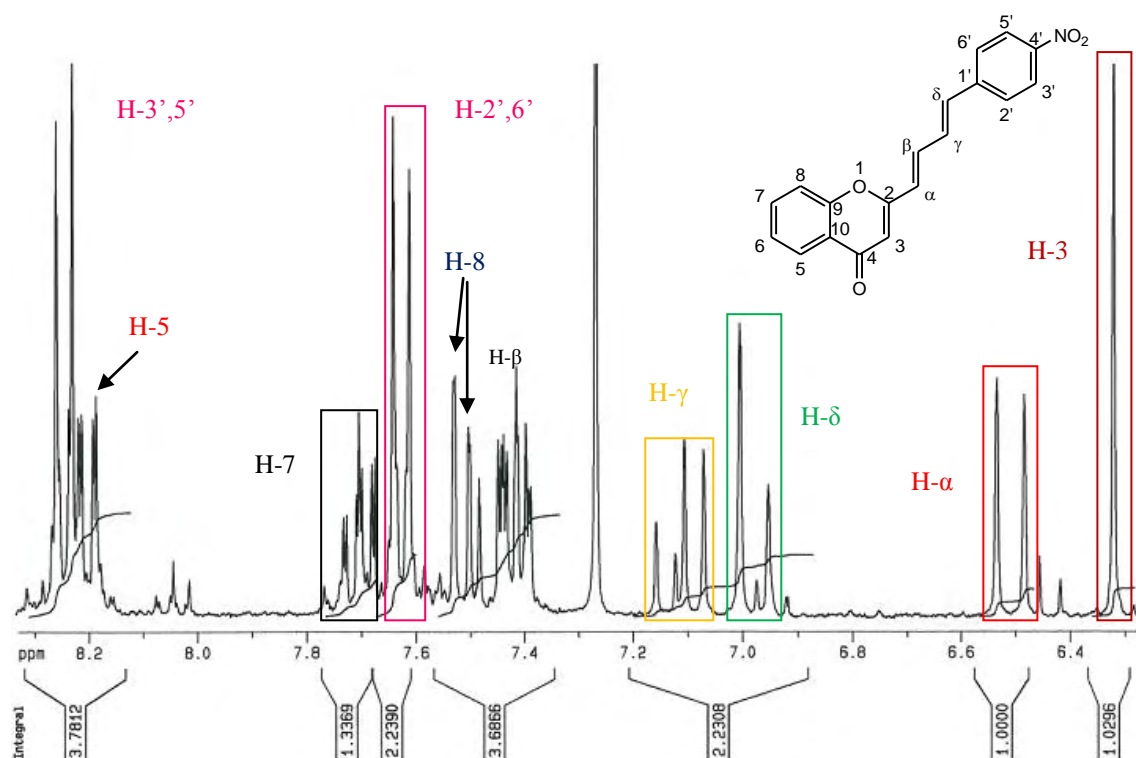


Figura 9- Espectro de RMN de ^1H da (E,E) -2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16d**)

Para determinar a disposição espacial de todo o sistema vinílico das cromonas (**16a-d**) foi efectuado um espectro NOESY da cromona (**16c**) no qual se observaram picos de correlação entre os sinais dos prótons H-3 e H- α , H- α e H- γ e ainda entre H- β e H- δ . Assim, pela conectividade observada, pelas constantes de acoplamento calculadas nestas cromonas e nas cromonas (**17a-d**), nomeadamente na cromona (**17d**) e pelo documentado para compostos do tipo 2-estiril-4*H*-cromen-4-ona conclui-se que o arranjo espacial das cromonas (**16a-d**) e (**17a-d**) será o que representado na figura 10.^{82,83}

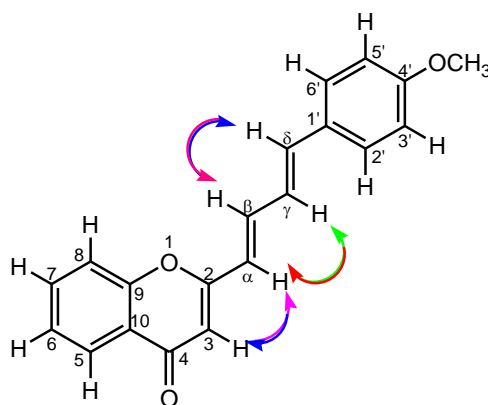


Figura 10 – Picos de correlação observados no espectro NOESY de (E,E) -2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16c**)

Tabela 11 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de (*E,E*)-2-(4-*aril*buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**).

	16a	16b	16c	16d
H-α	6,37 d <i>J</i> 15,7	6,34 d <i>J</i> 15,2 Hz	6,32 d <i>J</i> 15,3 Hz	6,50 d <i>J</i> 15,2 Hz
H-β	7,34-7,46 m	7,37-7,45 m	7,41-7,44 m	7,43-7,48 m
H-γ	6,91-7,02 m	6,90-6,92 m	6,90-6,96 m	7,10-7,15 m
H-δ			6,84-6,87 m	6,97 d <i>J</i> 15,6 Hz
H-3	6,27 s	6,25 s	6,24 s	6,31 s
H-5	8,19 dd <i>J</i> 8,0 e 1,7 Hz	8,18 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz	8,18 dd <i>J</i> 8,2 e 1,7 Hz	8,20 dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz
H-6	7,34-7,42 m	7,35-7,42 m	7,38 ddd <i>J</i> 8,2; 7,1 e 0,9 Hz	7,38-7,44 m
H-7	7,67 ddd <i>J</i> 8,1; 7,7 e 1,7 Hz	7,66 ddd <i>J</i> 7,9; 7,8 e 1,6 Hz	7,67 ddd <i>J</i> 8,1; 7,1 e 1,7 Hz	7,70 ddd <i>J</i> 8,0; 7,9 e 1,7 Hz
H-8	7,50 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,49 d <i>J</i> 7,9 Hz	7,49 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,50 dd <i>J</i> 8,0 e 0,7 Hz
H-2',6'	7,48-7,51 m	7,38 d <i>J</i> 8,1 Hz	7,43 d <i>J</i> 8,8 Hz	7,62 d <i>J</i> 8,8 Hz
H-4'	7,31-7,41 m	_____	_____	_____
H-3',5'		7,18 d <i>J</i> 8,1 Hz	6,90 d <i>J</i> 8,8 Hz	8,24 d <i>J</i> 8,8 Hz

Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 11) identificam-se os sinais devidos à ressonância do carbono carbonílico que surge a δ 178,4 ppm, do carbono do grupo metilo (**16d**) a δ 21,4 ppm e do carbono do grupo metoxilo (**16c**) a δ 55,3 ppm. Os restantes sinais foram identificados com recurso a estudos de RMN de correlação heteronuclear de HSQC e HMBC.

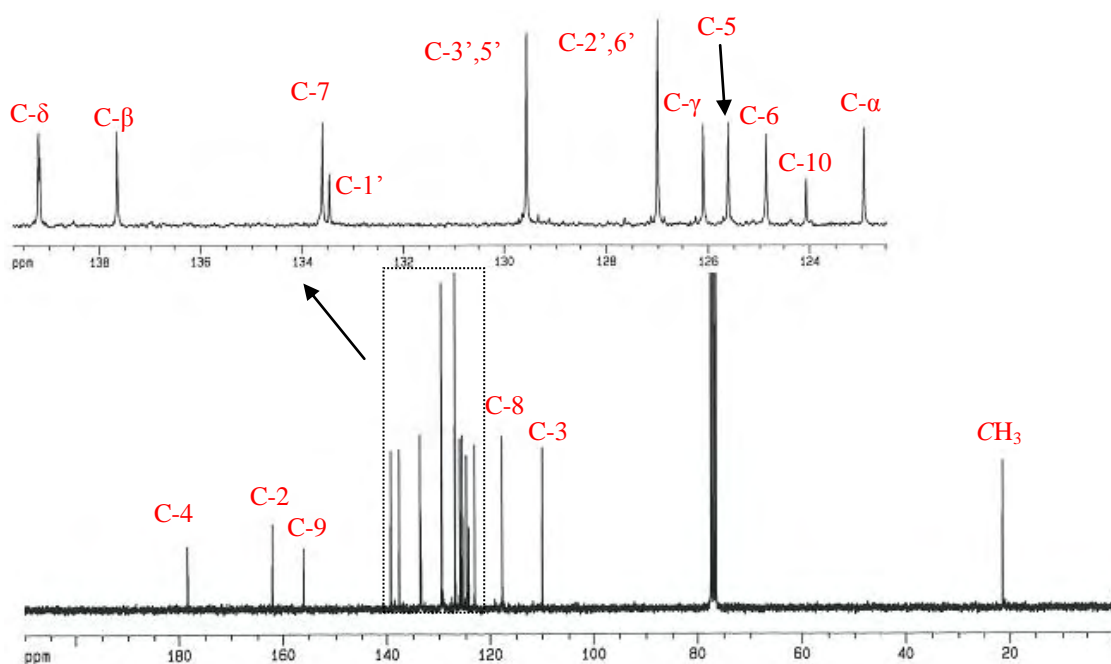


Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C da (E,E) -2-[4-(4-metilfenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (**16b**)

Assim, os carbonos, da estrutura principal da cromona, directamente ligados a prótons foram facilmente assinalados recorrendo ao espectro de HSQC:

- C-3 a δ 109,9-111,3 ppm
- C-5 a δ 125,5-125,7 ppm
- C-6 a δ 124,8-125,1 ppm
- C-7 a δ 133,6-133,9 ppm
- C-8 a δ 117,7-117,8 ppm

O grupo carbonilo e a conjugação com o sistema vinílico provoca uma desprotecção em C- β e C- δ , que surgem a δ 135,9-137,8 ppm e 135,8-139,2 ppm, respectivamente, relativamente a C- α e C- γ que aparecem a δ 122,3-126,5 ppm e 125,0-131,1 ppm, respectivamente. A presença do grupo substituinte em C-4' também afecta estes valores de ressonância. Quando se compara com a cromona não substituída (**16a**) pode verificar-se que na presença de um grupo sacador de electrões, a ressonância dos carbonos C- α e C- γ surgem a maiores valores de frequências, a δ 126,5 ppm ($\Delta\delta + 2,9$ ppm) e 131,1 ppm ($\Delta\delta + 4,0$ ppm), enquanto que com um grupo dador de electrões acontece o oposto surgindo a valores de δ 122,3 ppm ($\Delta\delta -1,3$ ppm) e 125,0 ppm ($\Delta\delta - 2,1$ ppm), respectivamente (Tabela 12).

A análise do espectro de HMBC permite identificar os sinais dos carbonos que não se encontram ligados a nenhum próton, uma vez que este espectro apresenta a correlação a longa distância entre prótons e carbonos (Figura 12). Através da análise deste espectro identificaram-se inequivocamente os sinais devidos à ressonância dos seguintes carbonos:

- C-2 a δ 160,9-162,0 ppm
- C-9 a δ 155,9-156,4 ppm
- C-10 a δ 124,0-124,1 ppm
- C-1' a δ 128,6-142,5 ppm
- C-4' a δ 139,1-160,3 ppm (**16b-d**)

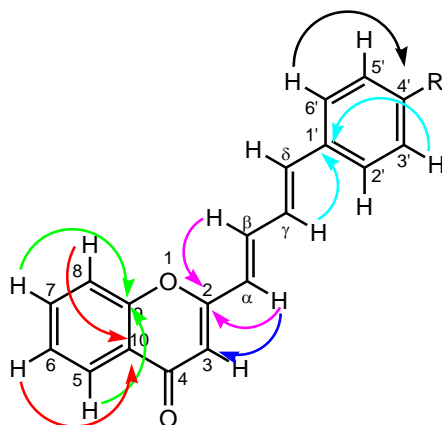


Figura 12- Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**).

Tabela 12- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**).

	16a	16b	16c	16d
C-2	161,8	161,9	162,0	160,9
C-3	110,3	110,0	109,9	111,3
C-4	178,4	178,4	178,4	178,4
C-5	125,6	125,6	125,5	125,7
C-6	124,9	124,9	124,8	125,1
C-7	133,7	133,6	133,6	133,9
C-8	117,8	117,7	117,7	117,8
C-9	156,0	155,9	156,4	155,9
C-10	124,1	124,0	124,1	124,0
C-α	123,6	122,9	122,3	126,5
C-β	137,4	137,6	137,8	135,9
C-γ	127,1	126,1	125,0	131,1
C-δ	139,1	139,2	138,9	135,8
C-1'	136,2	133,5	128,6	142,5
C-2',6'	127,0	127,0	128,5	127,4
C-4'	128,9	139,1	160,3	147,4
C-3'-5'	128,8	129,6	114,3	124,2
C (CH₃ ou OCH₃)	-----	21,4	55,3	-----

3.2.7. Caracterização de 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas

Os espectros de RMN de ^1H das 1-aryl-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**) possuem a valores elevados de frequência, δ 8,15-8,18 ppm, o sinal correspondente à ressonância de H-8 na forma de duplo duplete. Este protão surge numa zona mais desprotegida do espectro em relação aos outros sinais da estrutura principal da xantona devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo (Figura 13). Foi possível identificar facilmente os outros sinais correspondentes ao anel A da xantona por terem um comportamento muito similar ao das cromonas. Assim, H-5 surge a δ 7,46-7,52 ppm, na forma de duplete, H-6 aparece a δ 7,67-7,74 ppm na forma de duplo duplete de dupletos e H-7 a δ 7,30-7,35 ppm.

Os espectros de RMN de ^1H da 1-(4-metilfenil)-9*H*-xanten-9-ona (**19b**) e da 1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona (**19c**) apresentam na zona alifática o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância dos protões do grupo metilo e metoxilo a δ 2,44 ppm e δ 3,88 ppm, respectivamente.

Nas xantonas substituídas em C-4' (**19c**) e (**19d**) distingue-se na forma de duplete dois sinais correspondentes à ressonância dos protões H-2',6' e H-3',5'. Os

valores de desvios a que estes aparecem dependem do substituinte presente. Substituintes dadores de electrões actuam como protectores nas posições *orto*, fazendo surgir H-3',5' a valores mais baixos de ressonância do que H-2',6', ao invés dos substituintes sacadores de electrões, desprotectores nas posições *orto*, que fazem surgir H-3',5' a valores mais elevados de ressonância do que H-2',6'. Na 1-fenil-9*H*-xanten-9-ona (**19a**) os sinais do anel 1-fenilo aparecem na forma de multipeto a δ 7,33-7,36 ppm para H-2',6' e δ 7,41-7,45 ppm para H-3',4',5'. No espectro de RMN de ^1H da 1-(4-metilfenil)xantona (**19b**) os 4 protões do substituinte 1-(4-metilfenilo) aparecem num único sinal como multipeto a δ 7,24-7,26 ppm.

Os sinais relativos ao anel B da xantona foram assinalados recorrendo à espectroscopia heteronuclear de HSQC e HMBC. Foi assim possível identificar inequivocamente o protão H-2 que aparece na zona mais protegida do espectro a, δ 7,15-7,18 ppm, na forma de duplo dupeto e H-4 que surge, a desvios de δ 7,49-7,62 ppm, também como duplo dupeto. Embora estas xantonas não sejam simétricas verificou-se que o sinal correspondente à ressonância de H-3 é quase coincidente com o sinal relativo a H-6 a δ 7,67-7,74 ppm (Tabela 13).

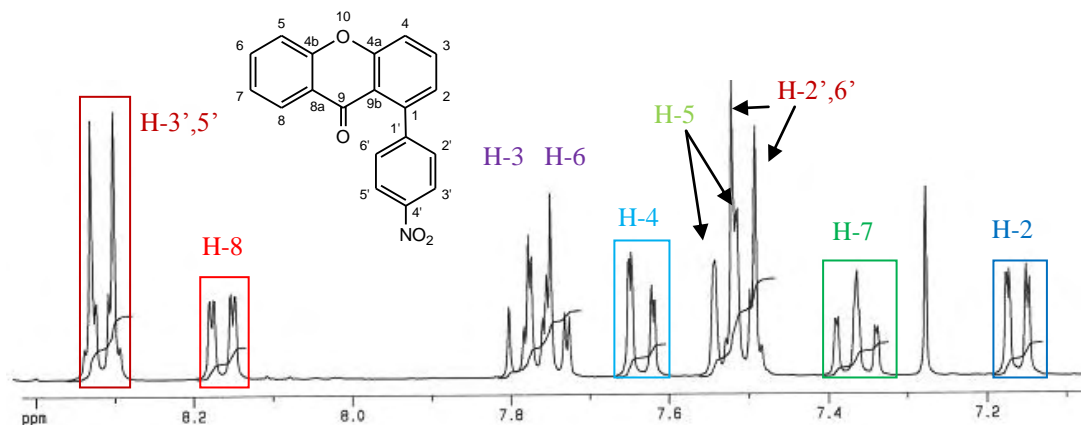


Figura 13- Espectro de RMN de ^1H da 1-(4-nitrofenil)-9*H*-xanten-9-ona (**19d**).

Tabela 13- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-*aril-9H*-xanten-9-onas (**19a-d**).

	19a	19b	19c	19d
H-2	7,18 dd <i>J</i> 7,2 e 1,2 Hz	7,16 dd <i>J</i> 7,3 e 1,1 Hz	7,16 dd <i>J</i> 7,3 e 1,1 Hz	7,15 dd <i>J</i> 7,3 e 1,1 Hz
H-3	7,67-7,80 m	7,68 dd <i>J</i> 8,5 e 7,3 Hz	7,66 dd <i>J</i> 8,0 e 7,3 Hz	7,77 dd <i>J</i> 8,4 e 7,3 Hz
H-4	7,53 dd <i>J</i> 8,4 e 1,2 Hz	7,50 dd <i>J</i> 8,5 e 1,1 Hz	7,49 dd <i>J</i> 8,0 e 1,1 Hz	7,62 dd <i>J</i> 8,4 e 1,1 Hz
H-5	7,48 d <i>J</i> 8,6 Hz	7,47 d <i>J</i> 8,0 Hz	7,46 d <i>J</i> 8,5 Hz	7,52 d <i>J</i> 8,1 Hz
H-6	7,67-7,80 m	7,69 ddd <i>J</i> 8,0; 7,9 e 1,7 Hz	7,69 ddd <i>J</i> 8,5; 7,8 e 1,6 Hz	7,74 ddd <i>J</i> 8,1; 7,8 e 1,6 Hz
H-7	7,31 ddd <i>J</i> 7,8; 7,5 e 1,1 Hz	7,31 dt <i>J</i> 7,9 e 0,8 Hz	7,30 ddd <i>J</i> 8,1; 7,8 e 1,1 Hz	7,35 dt <i>J</i> 7,8 e 0,9 Hz
H-8	8,18 dd <i>J</i> 7,8 e 1,7 Hz	8,19 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7 Hz	8,19 dd <i>J</i> 8,1 e 1,6 Hz	8,15 dd <i>J</i> 7,8 e 1,6 Hz
H-2',6'	7,33-7,36 m	7,24-7,26 m	7,27 d <i>J</i> 8,3 Hz	7,50 d <i>J</i> 8,7 Hz
H-4'	7,41-7,45 m			
H-3',5'		7,24-7,26 m	6,93 d <i>J</i> 8,3 Hz	8,30 d <i>J</i> 8,7 Hz

Nos espectros de RMN de ^{13}C identifica-se o sinal correspondente à ressonância do carbono carbonilo a δ 176,8-177,0 ppm. Este carbono por estabelecer uma dupla ligação com o átomo de oxigénio, bastante electronegativo, provoca uma deslocalização da densidade electrónica no carbono tornando-o mais desprotegido. O sinal correspondente ressonância do carbono do grupo metoxilo da xantona (**19b**) e do carbono metílico da xantona (**19b**) foram assinalados pelos valores característicos que este tipo de carbono apresenta a δ 55,1 e 21,0 ppm, respectivamente.

Os sinais relativos aos carbonos protonados do anel A e B das xantonas foram identificados recorrendo à análise do espectro bidimensional de HSQC (Tabela 14). Assim foi possível assinalar as ressonâncias dos seguintes carbonos do anel B:

- C-2 a δ 126,7-127,4 ppm
- C-3 a δ 133,4-133,8 ppm
- C-4 a δ 117,4-119,0 ppm

Ainda através do espectro de HSQC foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados do anel A encontrando-se resumidos na tabela 14.

Tabela 14- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-aryl-9H-xanten-9-onas (**19a-d**).

	19a	19b	19c	19d
C-1	144,2	144,3	144,0	141,5
C-2	127,2	127,2	127,4	126,7
C-3	133,4	133,4	133,4	133,8
C-4	117,7	117,4	117,4*	119,0**
C-5	117,4	117,5	117,5*	117,6
C-6	134,5	134,4	134,4	135,0
C-7	123,8	123,8	123,8	124,2
C-8	127,0*	126,9	126,9	126,6
C-9	176,9	177,0	177,0	176,8
C-4a	157,3	157,3	157,4	157,2
C-4b	155,4	155,3	155,3	155,4
C-8a	122,7	122,7	122,7	122,3
C-9b	119,3	119,3	119,3	119,0**
C-1'	141,8	138,8	134,0	148,9
C-2',6'	128,4	128,4*	129,7	129,4
C-4'	127,1*	136,7	158,8	146,9
C-3',5'	127,5	128,3*	123,0	122,9
C-(CH₃ ou OCH₃)	-----	21,3	55,2	-----

* em cada coluna podem estar trocados entre si **aparecem no mesmo sinal

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos quaternários foram identificados através da análise do espectro de HMBC (Figura 14). Os sinais relativos aos carbonos C-4a e C-4b surgem a elevados valores de frequência, a δ 157,2-157,4 e 155,3-155,4 ppm, respectivamente. Estes dois carbonos aparecem na zona mais desprotegida do espectro, quando comparados com C-8a e C-9b (δ 122,3-122,7 e 119,0-119,3 ppm), devido à ligação ao átomo de oxigénio do anel heterocíclico.

A introdução de um grupo substituinte em C-4' provoca grandes variações nas ressonâncias dos carbonos do grupo 1-fenilo. Todos os substituintes provocam desvios na ressonância de C-4' para maiores valores de frequência seguindo a ordem $\text{CH}_3 < \text{NO}_2 < \text{OCH}_3$; o que se deve ao efeito dos grupos substituintes serem sacadores ou dadores de electrões. A ressonância correspondente ao sinal de C-1' também é afectada pelo grupo substituinte presente, verificando-se valores mais baixos de frequência no caso do grupo metoxilo (δ 134,0 ppm) e valores mais elevados de desvios para o grupo nitro (δ 148,9 ppm). O sinal devido a C-1 foi assinalado, através do espectro de HMBC, a desvios de δ 144,0-144,3 ppm.

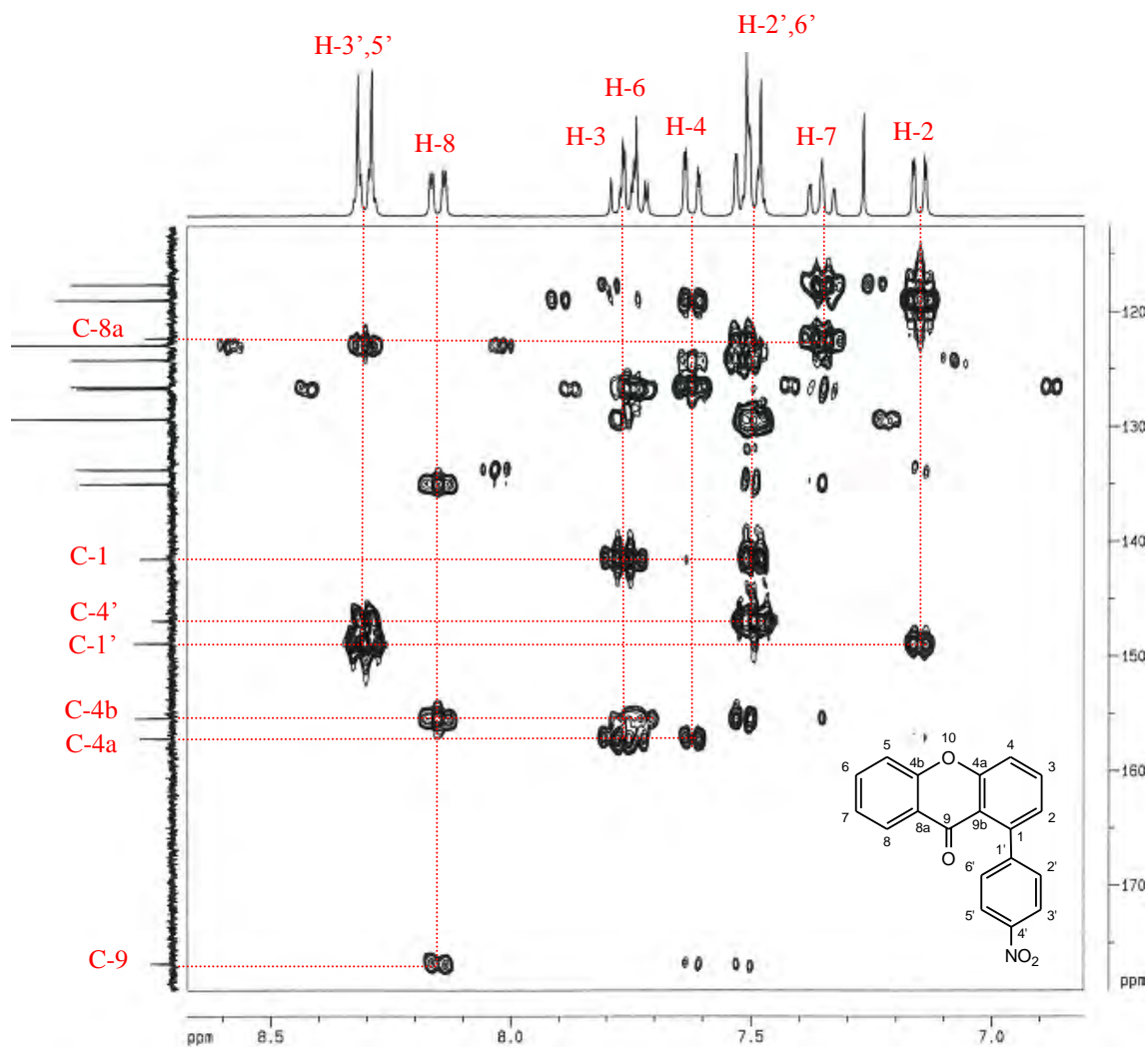


Figura 14 - Espectro de HMBC da 1-(4-nitrofenil)-9H-xanten-9-ona (**19d**).

3.2.8. Caracterização de 1-aryl-1,4-di-hidro-9H-xanten-9-onas

A principal característica observada nos espectros de RMN de ^1H das 1-aryl-1,4-di-hidro-9H-xanten-9-onas (**54a-d**) é a presença, a baixos valores de frequência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-4 (Figura 15). Para diferenciar estes dois prótons, e de acordo com as constantes de acoplamento obtidas, eles foram designados de H-4 $_{cis}$ (J 9,7 Hz) e H-4 $_{trans}$ (J 5,3-5,8Hz) surgindo a δ 2,99-3,08 e 2,73-2,76 ppm, respectivamente (Tabela 15). A estereoquímica *cis* e *trans* foi definida em relação ao grupo 1-fenilo da estrutura.

Na zona alifática do espectro a δ 4,50-4,64 ppm observa-se o sinal relativo à ressonância do próton H-1 na forma de duplete (J 9,7 Hz). H-2 surge a δ 6,39-6,45 ppm como duplo duplete e H-3 como multiplete a δ 6,44-6,52 ppm.

Nos espectros de RMN de ^1H das di-hidroxantonas (**54b**) e (**54c**) identifica-se a δ 2,26 ppm e δ 3,74 ppm os sinais na forma de singuleto correspondentes aos prótons do grupo metilo e metoxilo, respectivamente.

Os prótons devidos ao anel A foram assinalados facilmente por comparação com os espectros das respectivas xantonas (**19a-d**) sendo o sinal correspondente à ressonância de H-8 o que aparece na zona mais desprotegida do espectro (δ 8,16-8,17 ppm). Assim, H-5 surge a δ 7,44-7,48 ppm, H-6 a δ 7,62-7,66 ppm e H-7 a δ 7,33-7,38 ppm.

Nas di-hidroxantonas substituídas em C-4' (**54b-d**), e devido à simetria do substituinte 1-fenilo, é possível observar na forma de dois dupletos os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-2',6' e H-3',5'. No espectro de RMN de ^1H da di-hidroxantona não substituída em C-4' (**54a**) os prótons H-2',6' surgem na forma de multipeto a δ 7,33-7,36 ppm e os prótons H-3',4',5' aparecem num único sinal também na forma de multipeto a δ 7,14-7,26 ppm.

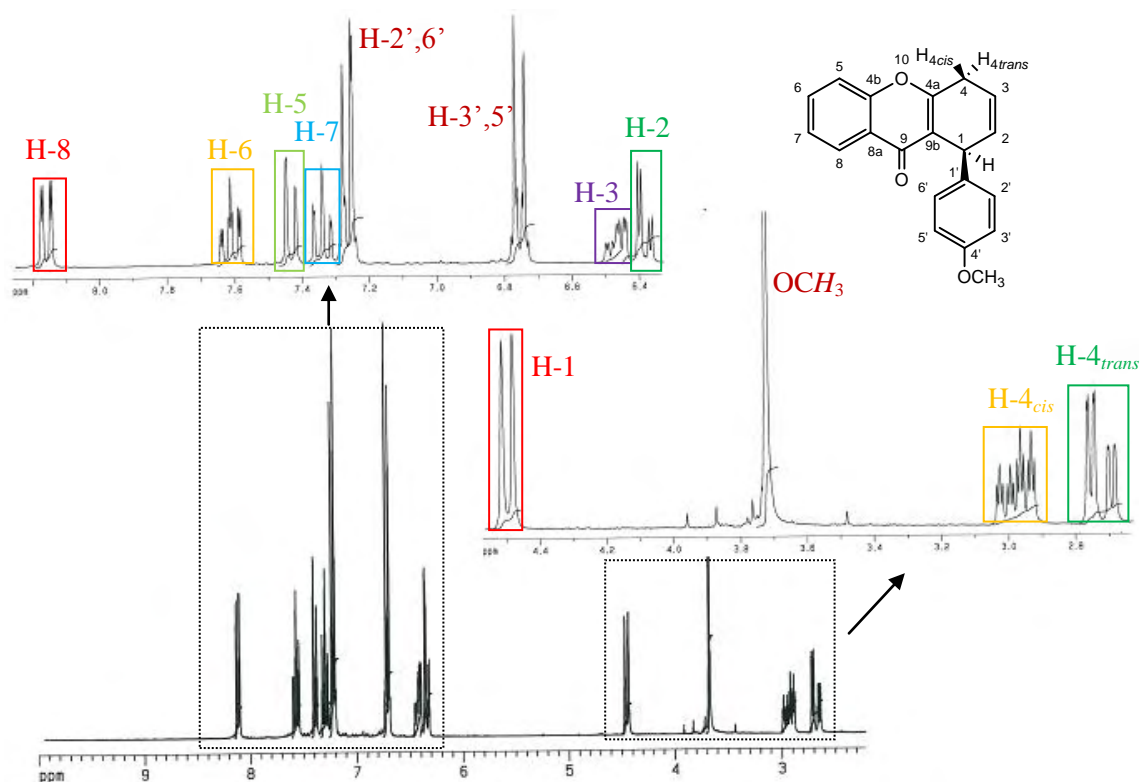


Figura 15 - Espectro de RMN de ^1H da 1,4-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (**54c**).

Tabela 15 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1-*aril*-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas(**54a-d**).

	54a	54b	54c	54d
H-1	4,56 d <i>J</i> 9,7 Hz	4,52 d <i>J</i> 9,7 Hz	4,50 d <i>J</i> 9,7 Hz	4,64 d <i>J</i> 9,7 Hz
H-2	6,39 dd <i>J</i> 9,7 e 2,8 Hz	6,39 dd <i>J</i> 9,7 e 2,8 Hz	6,39 dd <i>J</i> 9,7 e 2,8 Hz	6,45 dd <i>J</i> 9,7 e 2,6 Hz
H-3	6,44-6,51 m	6,44-6,49 m	6,44-6,50 m	6,48-6,52 m
H-4 <i>cis</i>	3,01 ddt <i>J</i> 18,6; 9,7 e 2,8 Hz	2,99 ddt <i>J</i> 18,7; 9,7 e 2,8 Hz	2,99 ddt <i>J</i> 18,6; 9,7 e 2,8 Hz	3,08 ddt <i>J</i> 18,8; 10,0 e 2,6 Hz
H-4 <i>trans</i>	2,76 ddd <i>J</i> 18,6; 5,8 e 1,3 Hz	2,77 ddd <i>J</i> 18,7; 5,8 e 1,2 Hz	2,73 ddd <i>J</i> 18,6; 5,8 e 1,0 Hz	2,74 ddd <i>J</i> 18,8; 5,3 e 1,4 Hz
H-5	7,45 d <i>J</i> 7,9 Hz	7,44 d <i>J</i> 8,0 Hz	7,44 d <i>J</i> 7,9 Hz	7,48 d <i>J</i> 8,2 Hz
H-6	7,62 ddd <i>J</i> 7,9; 7,7 e 1,6 Hz	7,62 ddd <i>J</i> 8,0; 7,4 e 1,6 Hz	7,62 ddd <i>J</i> 7,9; 7,6 e 1,6 Hz	7,66 ddd <i>J</i> 8,2; 7,4 e 1,7 Hz
H-7	7,33-7,37 m	7,35 ddd <i>J</i> 7,9; 7,4 e 0,9 Hz	7,35 ddd <i>J</i> 7,7; 7,6 e 1,0 Hz	7,38 ddd <i>J</i> 7,9; 7,4 e 1,0 Hz
H-8	8,17 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	8,16 dd <i>J</i> 7,9 e 1,6 Hz	8,17 dd <i>J</i> 7,7 e 1,6 Hz	8,16 dd <i>J</i> 7,9 e 1,7 Hz
H-2',6'	7,33-7,35 m	7,23 d <i>J</i> 8,0 Hz	7,27 d <i>J</i> 8,2 Hz	7,52 d <i>J</i> 8,4 Hz
H-4'				
H-3',5'	7,14-7,26 m	7,03 d <i>J</i> 8,0 Hz	6,76 d <i>J</i> 8,2 Hz	8,09 d <i>J</i> 8,4 Hz

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos 1-*aril*-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**) é possível identificar imediatamente a elevados desvios, a ressonância do carbono carbonílico a δ 176,2-176,4 ppm.

Na zona de baixos valores de frequência é possível observar, para além do sinal correspondente ao carbono do grupo metoxilo e do carbono metílico nos compostos (**54c**) e (**54b**), a presença de dois sinais devidos à ressonância dos carbonos C-1 e C-4. A diferenciação destes foi efectuada recorrendo ao espectro de HSQC. Assim, C-1 surge a δ 32,6-33,6 ppm e C-4 a δ 31,0-31,6 ppm. Estes dois carbonos aparecem na zona mais protegida do espectro por possuírem uma hibridação do tipo sp^3 .

Os sinais dos carbonos protonados foram identificados inequivocamente através do espectro de HSQC (Figura 16). Assim no anel B as ressonâncias correspondentes a C-2 e C-3 aparecem a δ 121,8-122,1 e δ 138,0-138,4 ppm, respectivamente.

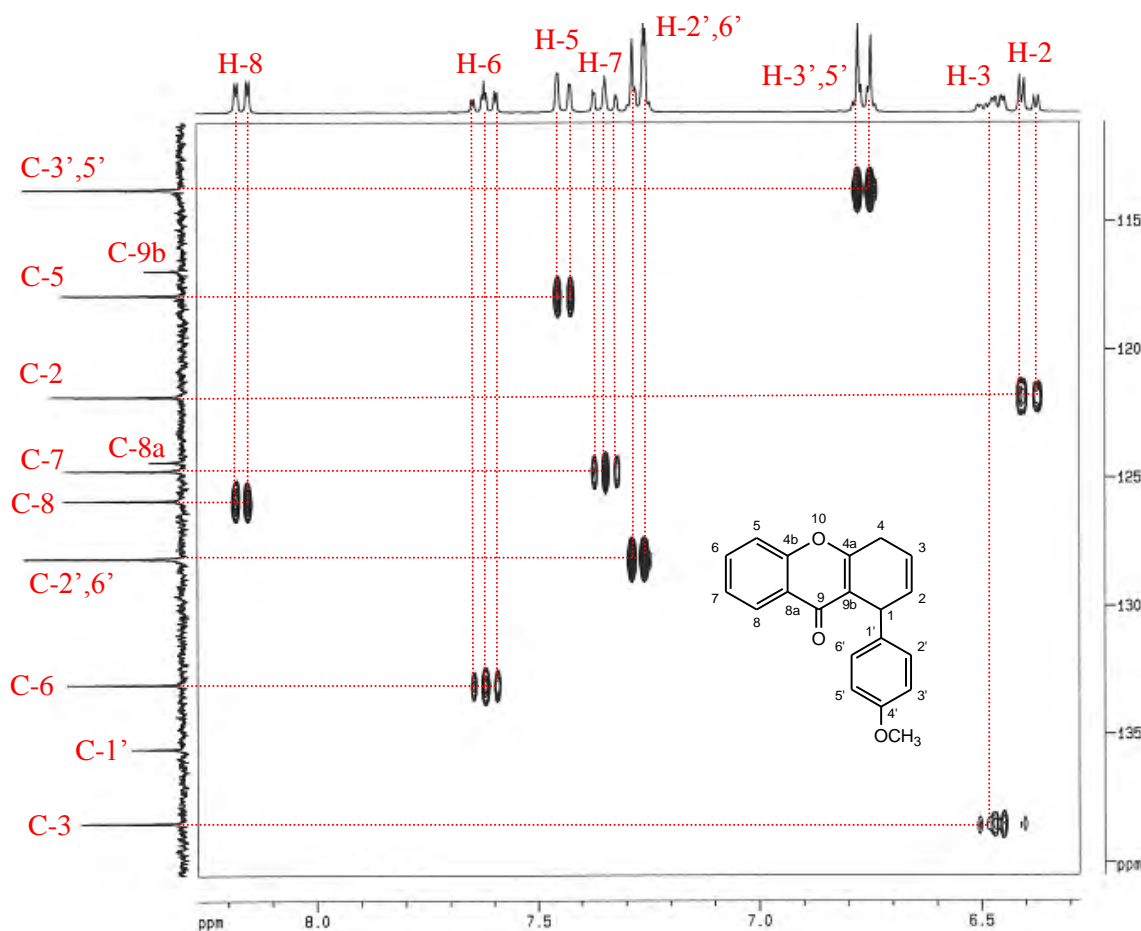


Figura 16 - Espectro de HSQC da 1,4-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (**54c**).

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a prótons do anel A e do substituinte 1-fenilo tiveram um comportamento muito semelhante ao das respectivas xantonas (**19a-d**) e encontram-se resumidos na tabela 16.

A ressonância correspondente aos carbonos que não estão ligados a hidrogénios foi efectuada recorrendo ao espectro bidimensional de longa distância de HMBC. As conectividades observadas nestas estruturas encontram-se na figura 17. Assim, foi possível indicar:

- C-4a a δ 159,1-159,5 ppm
- C-4b a δ 155,4 ppm
- C-8a a δ 124,1-124,4 ppm
- C-9b a δ 115,4-116,9 ppm
- C-1' a δ 135,6-150,9 ppm
- C-4' a δ 136,3-158,4 ppm (**54b-d**)

Como já foi referenciado anteriormente a ressonância de C-1' e C-4' varia muito consoante o tipo de substituinte presente.

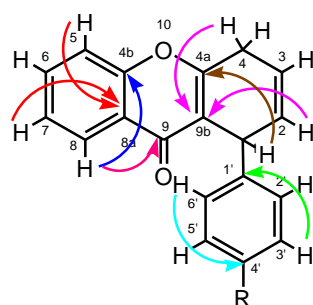


Figura 17 - Principais conectividades observadas nos espectros de HMBC de 1-aryl-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**).

Tabela 16 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1-aryl-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**).

	54a	54b	54c	54d
C-1	33,4	33,0	32,6	33,6
C-2	121,9	121,8	121,8	122,1
C-3	138,4	138,4	138,4	138,0
C-4	31,5	31,6	31,6	31,0
C-5	117,9	117,9	117,9	118,0
C-6	133,1	133,0	133,0	133,5
C-7	124,8	124,7	124,7	125,1
C-8	125,9	125,9	125,9	125,8
C-9	176,4	176,4	176,4	176,2
C-4a	159,3	159,2	159,1	159,5
C-4b	155,4	155,4	155,4	155,4
C-8a	124,3	124,4	124,4	124,1
C-9b	116,6	116,7	116,9	115,4
C-1'	143,3	140,3	135,6	150,9
C-2',6'	127,1	127,0	128,1	128,1
C-4'	125,9	136,3	158,4	146,9
C-3',5'	128,4	129,1	113,7	123,7
C-(CH₃ ou OCH₃)	-----	21,0	55,1	-----

3.2.9. Caracterização de 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona

O espectro de RMN de ^1H da 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona (**55c**) apresenta na zona alifática, para além do sinal na forma de singuleto do grupo metoxilo a δ 3,74 ppm, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel B (Figura 17). Exceptuando o sinal correspondente a H-1, que surge na forma de duplo

duplete, H-2, H-3 e H-4 surgem na forma de multipeto. Assim, os dois sinais dos prótons H-2 não puderam ser diferenciados como no caso das 1-*aril*-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**).

Os restantes sinais relativos ao anel A e ao substituinte 1-(4-metoxifenil) foram identificados facilmente pela semelhança de comportamento com os compostos similares (**19c**) e (**54c**). A ressonância devida ao próton o H-8 surge assim a valores mais elevados de frequência devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo (δ 8,10 ppm) e na forma de duplo duplete. H-6 e H-7 aparecem na forma de duplo duplete de dupletos a δ 7,60 ppm e δ 7,30 ppm, respectivamente, enquanto que H-5 surge a δ 7,40 ppm em forma de duplete (Tabela 17). Os sinais relativos às ressonâncias de H-2',6' e H-3',5' aparecem na forma de dupletos, sendo o sinal correspondente a H-3',5' o que surge a valores mais baixos de frequência devido ao efeito protector que o grupo metoxilo exerce em relação às posições *orto*.

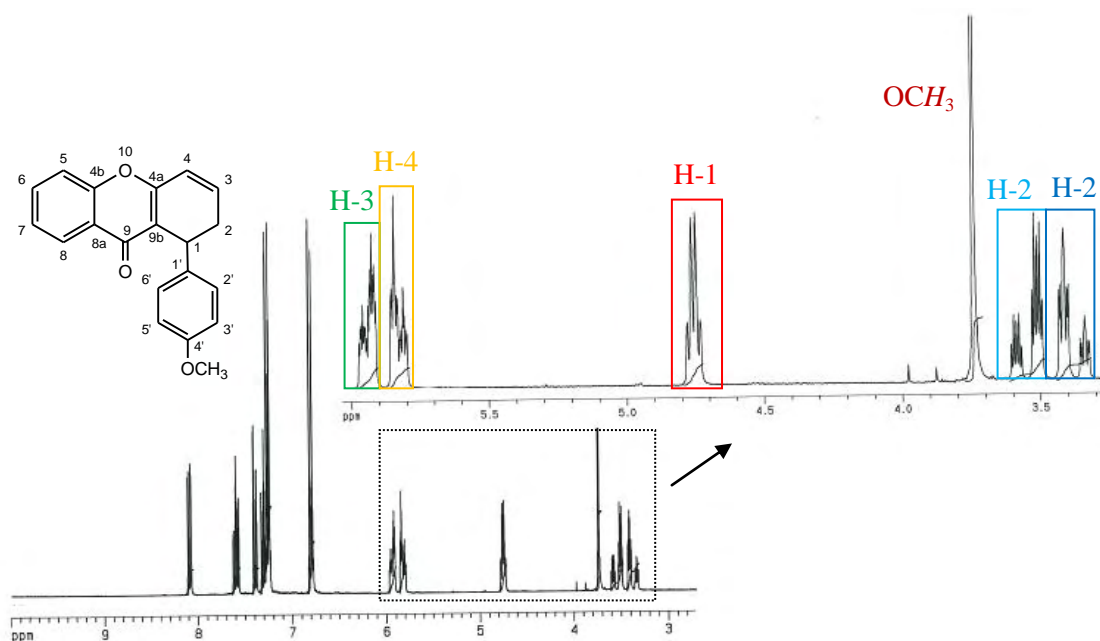


Figura 17- Espectro de RMN de ^1H da 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona (**55c**).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (**55c**) é visível a baixos valores de frequência três ressonâncias correspondentes aos sinais do carbono do grupo metoxilo a δ 55,2 ppm, de C -1 a δ 40,0 ppm e de C-2 a δ 29,2 ppm (Figura 18).

No outro extremo do espectro, a elevados valores de frequência, aparecem os sinais dos carbonos mais desprotegidos por se encontrarem ligados a átomos de oxigénios. O carbono carbonílico por possuir uma dupla ligação com o oxigénio surge a δ 176,2 ppm. Os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C-4a, C-4b e C-4' foram diferenciados recorrendo ao espectro de HMBC encontrando-se a δ 161,4; 155,8; e 158,2 ppm, respectivamente (Figura 19).

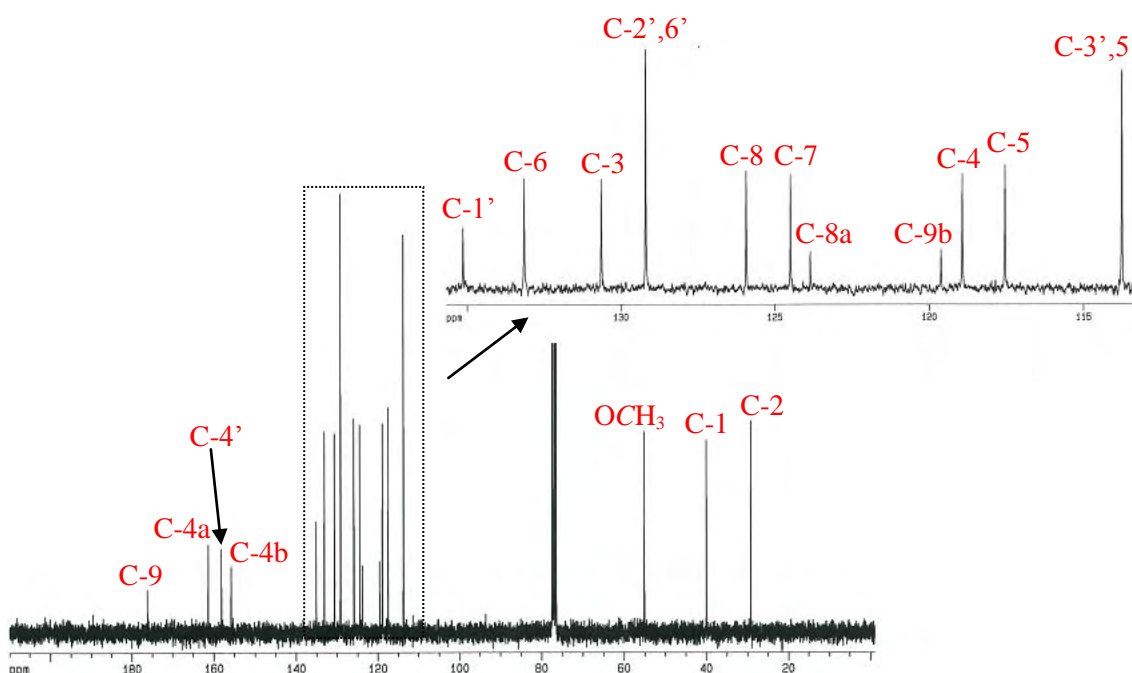


Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C da 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (**55c**).

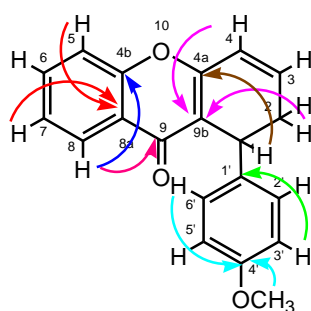


Figura 19- Principais conectividades observadas no espectro de HMBC da 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (**55c**).

Através do espectro de HSQC identificou-se inequivocamente os sinais relativos aos carbonos que encontram ligados a átomos de hidrogénio. O sinal relativo à ressonância de C-3 surge a δ 130,6 ppm e C-4 a δ 118,9 ppm. As ressonâncias correspondentes aos carbonos do anel A têm um comportamento idêntico aos

compostos análogos anteriores (**19a-d**) e (**54a-d**) e encontram-se resumidos na tabela 18.

Tabela 17- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H da 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona (**55c**).

55c		
H-1	4,76 <i>J</i> 9,3 e 4,6 Hz	dd
H-2	3,50-3,60	m
H-2	3,34-3,43	m
H-3	5,92-5,93	m
H-4	5,81-5,86	m
H-5	7,40 <i>J</i> 7,9 Hz	d
H-6	7,60 <i>J</i> 7,9; 7,6 e 1,6 Hz	ddd
H-7	7,30 <i>J</i> 8,2; 7,6 e 0,9 Hz	ddd
H-8	8,10 <i>J</i> 8,2 e 1,6 Hz	dd
H-2',6'	7,26 <i>J</i> 8,7 Hz	d
H-3',5'	6,80 <i>J</i> 8,7 Hz	d

Tabela 18- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C 1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9*H*-xanten-9-ona (**55c**).

55c	
C-1	40,0
C-2	29,2
C-3	130,6
C-4	118,9
C-5	117,6
C-6	133,1
C-7	123,8
C-8	125,9
C-9	176,2
C-4a	161,4
C-4b	155,7
C-8a	123,8
C-9b	119,6
C-1'	135,1
C-2',6'	129,2
C-4'	158,1
C-3',5'	113,8
C-(OCH₃)	55,2

3.3. Caracterização por espectrometria de massa

A técnica de ionização por electrospray utiliza um forte campo eléctrico numa amostra solúvel nebulizando-a e produzindo um spray. Das pequenas gotas resultantes o solvente é removido deixando os iões passar “livremente” no espectrómetro. Os iões que passam nos espectrómetros de massa que utilizam esta técnica possuem pouca energia interna em excesso tornando difícil a fragmentação das moléculas. Assim, na

generalidade dos espectros de massa obtidos os iões apresentam-se na forma $[M+X]^+$ ou $[2M+X]^+$, em que X representa o hidrogénio, o potássio ou o sódio. Este tipo de espectro de massa dá boas informações acerca da massa molecular do composto mas pouca informação acerca da estrutura molecular por não existir fragmentação. Far-se-á de seguida uma breve abordagem aos compostos de foram analisados por EM.⁸⁴

Nos espectros de massa por electrospray das (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17b-d**) verifica-se a presença do padrão isotópico característico dos átomos de bromo no pico correspondente ao ião $[M+H]^+$. A abundância relativa normalizada dos isótopos deste elemento é 100% para o ^{79}Br e 97,5% para o ^{81}Br o que confirma a presença deste átomo nas estruturas em estudo (Tabela 19).

Identifica-se ainda neste tipo de espectro os picos correspondentes aos iões $[M+\text{Na}]^+$ e $[M+\text{K}]^+$ (este último apenas para **17b** e **17c**), com intensidades relativas moderadas e cujo o valor de m/z revela mais uma vez a presença dos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br . Pode-se também referir a presença do pico correspondente ao ião $[2M+\text{Na}]^+$ para as cromonas (**17b**) e (**17c**). Este ião por possuir dois átomos de bromo tem várias combinações possíveis com os isótopos conforme o apresentado na tabela 19. Pelos valores obtidos pode-se afirmar existir uma proporção de 1:2:1 em relação à presença dos isótopos: $(^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}) / (^{79}\text{Br}\leftrightarrow^{81}\text{Br}) / (^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br})$.

Tabela 19 - Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17b-d**).

	$[M+H]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[M+\text{Na}]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[M+\text{K}]^+$ $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$	$[2M+\text{Na}]^+$ $(^{79}\text{Br}/^{79}\text{Br}) / (^{79}\text{Br}\leftrightarrow^{81}\text{Br}) / (^{81}\text{Br}/^{81}\text{Br})$
17b	100/89	28/27	16/16	8/15/8
17c	100/95	29/28	12/13	10/18/10
17d	98/100	24/22	-----	-----

Nos espectros de massa de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-yl)-4*H*-cromen-4-onas (**16b-d**) é visível o pico correspondente ao ião $[M+H]^+$ com uma intensidade relativa elevada de 100% (Tabela 20). Os picos relativos aos iões $[M+\text{Na}]^+$ e $[M+\text{K}]^+$ surgem

com uma intensidade relativa baixa principalmente o último que não figura no espectro de massa porelectrospray da cromona (**16d**).

É ainda visível nestes espectros o pico correspondente ao ião $[2M+Na]^+$ cuja intensidade relativa varia de composto para composto. No espectro da (*E,E*)-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16d**) foi também possível identificar o pico correspondente ao ião $[2M+H]^+$ com uma intensidade relativa de 10%.

Tabela 20 - Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**).

	16b	16c	16d
$[M+H]^+$	100	100	100
$[M+Na]^+$	18	11	10
$[M+K]^+$	4	2	-----
$[2M+Na]^+$	28	11	2
$[2M+H]^+$	-----	-----	10

Pela análise dos espectros de massa por electrospray das 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**) consegue-se identificar o sinal devido ao ião $[M+H]^+$ representando o pico base destes compostos. O pico correspondente ao ião $[M+Na]^+$ surge em todos os derivados com uma intensidade relativa média/alta, enquanto que o ião $[M+K]^+$ aparece nos derivados (**19a-c**) com uma intensidade média/baixa. É ainda possível identificar o pico relativo ao ião $[2M+Na]^+$ cuja intensidade varia consoante o composto (Tabela 21).

Tabela 21 - Picos característicos e respectiva intensidade relativa de espectros de massa de electrospray de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**).

	19a	19b	19c	19d
$[M+H]^+$	100	100	100	100
$[M+Na]^+$	76	82	71	48
$[M+K]^+$	12	35	30	-----
$[2M+Na]^+$	4	17	23	3

4. Considerações finais

- ❖ As (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17a-d**) e (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16ad**) foram obtidas através de uma reacção de condensação da 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-onas (**15**) e 2-metil-4*H*-cromen-4-onas (**14**) com cinamaldeídos (**13a-d**) convenientemente substituídos, em meio básico, com rendimentos moderados e bons.
- ❖ Do estudo da reacção de Heck intramolecular com as (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**17b,c**) não resultaram as xantonas desejadas. Embora fossem utilizados diferentes catalisadores, bases e solventes os muitos produtos resultantes das reacções impossibilitaram a obtenção de resultados positivos.
- ❖ Das reacções de electrociclização de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**), na presença de iodo, resultaram as 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-d**) e 1-aril-1,4-di-hidro-9*H*-xanten-9-onas (**54a-d**) em baixos rendimentos. As condições das reacções foram idênticas para todos os derivados. Também se efectuou uma reacção com a (*E,E*)-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (**16c**) sem a presença de iodo de onde resultaram para além da respectiva xantona (**19c**) e 1,4-.di-hidroxantona (**54c**), a 1,2-di-hidroxantona (**55c**).
- ❖ Das reacções de electrociclização de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas (**16a-d**) resultaram as 1-aril-9*H*-xanten-9-onas (**19a-c**) em rendimentos muito baixos, excepto para a cromona (**16d**) em que não houve reacção.
- ❖ Assim, as reacções de electrociclização são um caminho a desenvolver e a melhorar na síntese de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas.
- ❖ Todos os novos compostos sintetizados ao longo deste trabalho foram caracterizados por espectroscopia de ressonância nuclear, nomeadamente recorrendo a espectros de RMN de ¹H, ¹³C e estudos bidimensionais de HSCQ e HMBC. As cromonas (**16a-d**) e (**17a-d**) e as xantonas (**19a-d**) também foram caracterizadas por espectrometria de massa recorrendo à técnica de ionização de electrospray.

5.Procedimento experimental

5.1 Reagentes, solventes, sílicas e equipamentos utilizados

5.1.1. Reagentes e Solventes

Durante todo o trabalho experimental os reagentes comerciais foram considerados puros sendo utilizados sem qualquer purificação prévia. Os solventes usados durante a realização de transformações e purificação de compostos orgânicos eram analiticamente puros ou foram sujeitos a destilação prévia:

- A piridina foi destilada na presença de hidróxido de sódio.
- A dimetilformamida foi seca, por aquecimento em presença de sulfato de magnésio e de seguida sofreu uma destilação a pressão reduzida.
- O metanol e o etanol foram secos por aquecimento a refluxo com magnésio e iodo, e destilados em seguida.
- O tetra-hidrofurano foi seco por aquecimento a refluxo sobre sódio metálico e benzofenona sendo posteriormente destilado.

5.1.2. Sílicas

No controlo das reacções, por cromatografia de placa fina, foram utilizadas folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄, da Merck. As purificações realizadas por cromatografia de camada fina foram efectuadas em placas de vidro (20x20 cm), previamente revestidas com sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm. Nas purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.

5.1.3. Equipamentos

Nas purificações por cromatografia de placa fina, as mesmas foram observadas à luz ultravioleta a λ 254 e/ou 366 nm.

Os espectros de RMN, nomeadamente ¹H, ¹³C, HSQC e HMBC foram obtidos num aparelho de denominação Bruker Avance 300, sendo o tetrametilsilano o padrão

interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos em solução de clorofórmio deuterado. Em cada caracterização de ^1H para além do desvio químico também estão referenciados a multiplicidade e respectivas constantes de acoplamento (J , Hz).

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho de marca Büchi, modelo B540, com tubos capilares abertos e não foram corrigidos. Os espectros de massa de electrospray foram adquiridos pelo espectrómetro Micromass Q-Tof-2 operando com um cone 30V sendo o metanol e o ácido trifluoroacético os solventes utilizados.

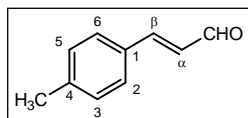
As reacções sob irradiação microondas foram efectuadas num forno microondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra óptica para controlo da temperatura.

5.2. Síntese de reagentes de partida

5.2.1. Síntese de cinamaldeídos

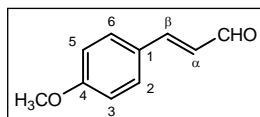
A uma solução de bromobenzeno (15 mmol) adequadamente substituído adicionou-se acroleína diacetal (6,9 ml, 45 mmol), acetato de tetrabutylamónio (9,0 g, 30 mmol), carbonato de potássio (3,1 g, 22,5 mmol), cloreto de potássio (1,1 g, 15 mmol) e acetato de paládio (0,1 g, 0,45 mmol) utilizando dimetilformamida como solvente. A reacção foi colocada a 90°C por um período de tempo variável consoante o tipo de cinamaldeído a preparar (8 horas, 4-metoxycinamaldeído (**13c**); 4 horas, 4-metilcinamaldeído (**13b**) e 5 horas, 4-nitrocinamaldeído (**13d**)). Após este período, retirou-se o aquecimento à mistura reaccional, acidificou-se com 2M HCl e deixou-se a agitar durante 10 minutos à temperatura ambiente. A reacção foi terminada sobre água e gelo seguindo-se uma extracção da fase orgânica com éter etílico. Após lavagem da mesma com água secou-se sobre sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura. A purificação dos cinamaldeídos (**13b-d**) foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel (sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh), usando a mistura de diclorometano: éter de petróleo de 1:2 como eluente.

4-metilcinamalaldeído (13b); (60%); p.f. = 37-38°C; (Lit.⁷⁶ 42-43°C);



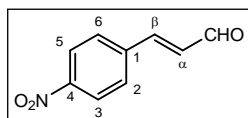
RMN ¹H: δ = 2,40 (s, 3H, 4-CH₃); 6,69 (dd, 1H, H- α , *J* 16,0 e 7,8 Hz); 7,24 (d, 2H, H-3,5, *J* 7,5 Hz); 7,45 (d, 1H, H- β , *J* 16,0 Hz); 7,47 (d, 2H, H-2,6, *J* 7,5 Hz); 9,69 (d, 1H, CHO, *J* 7,8 Hz);

4-metoxycinamalaldeído (13c); (64%); p.f. = 56-58°C; (Lit.⁷⁶ 56-57°C);



RMN ¹H: δ = 3,87 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,61 (dd, 1H, H- α , *J* 15,8 e 7,7 Hz); 6,95 (d, 2H, H-3,5, *J* 6,8 Hz); 7,43 (d, 1H, H- β , *J* 15,8 Hz); 7,53 (d, 2H, H-2,6, *J* 6,8 Hz); 9,65 (d, 1H, CHO, *J* 7,7 Hz);

4-nitrocinnamalaldeído (13d); (70%); p.f. = 140-141°C; (Lit.⁷⁶ 139-140°C);



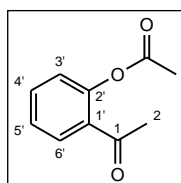
RMN ¹H: δ = 6,81 (dd, 1H, H- α , *J* 16,0 e 7,5 Hz); 7,54 (d, 1H, H- β , *J* 16,0 Hz); 7,73 (d, 2H, H-2,6 *J* 6,9 Hz); 8,30 (d, 2H, H-3,5 *J* 6,9 Hz); 9,78 (d, 1H, CHO, *J* 7,5 Hz);

5.2.2. Síntese de 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona e 3-metil-4*H*-cromen-4-ona

5.2.2.1. Síntese do acetato de 2-acetilfenilo

A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (20 mmol) em piridina seca (50 ml), adicionou-se cloreto de acetilo (2,8 ml, 40 mmol) e manteve-se a solução em agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Após este período verteu-se sobre água e gelo e acidificou-se com HCl diluído até pH 4. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano. Após a lavagem com água da fase orgânica o resíduo obtido foi evaporado à secura. A purificação do sólido foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente.

acetato de 2-acetilfenilo (10); (91%); p.f. = 84-86°C; (Lit.⁸⁵ 83-85°C);

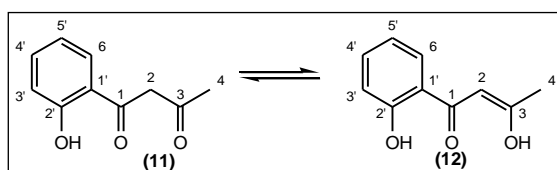


RMN ¹H: δ = 2,35 (s, 3H, 2'-OCOCH₃); 2,56 (s, 3H, 2-CH₃); 7,12 (dd, 1H, H-3', *J* 7,9 e 1,2 Hz); 7,33 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,7; 7,6 e 1,2 Hz); 7,55 (ddd, 1H, H-4', *J* 7,9; 7,6 e 1,7 Hz); 7,82 (dd, 1H, H-6' - *J* 7,7 e 1,7 Hz).

5.2.2.2. Síntese de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona

A uma solução de acetato de 2-acetilfenilo (**10**) (3,55 g, 20 mmol) em THF seco (60 ml) adicionou-se hidreto de sódio (0,72 g, 30 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, a 80°C, durante cerca de 1 hora. Verteu-se a mistura sobre água e gelo acidificando-se de seguida com uma solução HCl diluído até pH 5-6. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano e após a lavagem da fase orgânica com água o resíduo foi evaporado à secura. A purificação do resíduo foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura éter de petróleo / diclorometano (1:1) como eluente.

1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona (11) / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona (12); (47 %); p.f. = 93-95°C; (Lit.⁸⁶ 94-96°C);



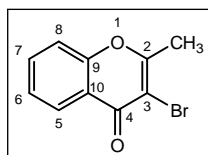
RMN ¹H (11): δ = 2,32 (s, 3H, 4-CH₃); 4,11 (s, 2H, 2-CH₂); 11,94 (s, 1H, 2'-OH);

RMN ¹H (12): δ = 2,16 (s, 3H, 4-CH₃); 6,18 (s, 1H, H-2); 6,88 (ddd, 1H, H-5', *J* 7,8; 7,4 e 1,1 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-3', *J* 8,4 e 1,1 Hz); 7,44 (ddd, 1H, H-4', *J* 8,4; 7,4 e 1,6 Hz); 7,64 (dd, 1H, H-6', *J* 7,8 e 1,6 Hz); 12,08 (s, 1H, 2'-OH); 14,98 (s, 1H, 3-OH).

5.2.2.3. Síntese de 3-bromo-2-metil-4H-cromen-4-ona

A uma solução de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona (**11**) / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona (**12**) (1,8 g, 10 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionada gradualmente uma solução de bromo (1,7 ml; 11 mmol) em etanol (5 ml) por um período de 15 minutos. A reacção decorreu à temperatura ambiente durante 2 horas. Ao fim desse período adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 ml) e a mistura foi refluxada por mais 2 horas. A mistura reaccional foi então vertida sobre água e gelo e o sólido obtido foi filtrado e dissolvido em diclorometano. Após lavagem da fase orgânica com água e evaporação do resíduo à secura o mesmo foi recristalizado em éter de petróleo.

3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (15); (71%); p.f. = 113-115°C; (Lit.⁸⁷ 115-117°C);

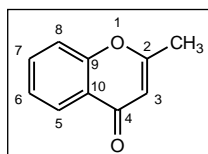


RMN ¹H: δ = 2,67 (s, 3H, -CH₃); 7,40-7,46 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,69 (ddd, 1H, H-7, *J* 7,9; 7,8 e 1,6 Hz); 8,24 (dd, 1H, H-5, *J* 8,0 e 1,6 Hz).

5.2.2.4. Síntese de 2-metil-4*H*-cromen-4-ona

A uma solução de 1-(2-hidroxifenil)butano-1,3-diona (**11**) / 1-(2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-buten-1-ona (**12**) (0,355 g, 2 mmol) em dimetilsulfóxido (20 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de iodo (0,027 g, 0,092 mmol). A mistura reaccional foi mantida a 100°C durante 4 horas. Ao fim desse período terminou-se a reacção sobre água e gelo e acidificou-se até pH <4. A fase orgânica foi recolhida por extracção com diclorometano e o resíduo obtido foi evaporado à securo. A 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) foi obtida por purificação através de placas cromatográficas tendo como eluente o diclorometano.

2-metil-4*H*-cromen-4-ona (14); 63%; p.f. = 63-65°C;



RMN ¹H: δ = 2,39 (s, 3H, -CH₃); 6,18 (s, 1H, H-3); 7,38 (ddd, 1H, H-6, *J* 7,9; 7,4 e 1,0 Hz); 7,42 (dd, 1H, H-8, *J* 8,3 e 1,0 Hz); 7,65 (ddd, 1H, H-7, *J* 8,3; 7,4 e 1,7 Hz); 8,18 (dd, 1H, H-5, *J* 7,9 e 1,7 Hz).

RMN ¹³C: δ = 20,6 (C-CH₃); 110,5 (C-3); 117,8 (C-8); 123,5 (C-10); 124,9 (C-6); 125,6 (C-5); 133,5 (C-7); 150,1 (C-9); 166,2 (C-2); 207,0 (C-4).

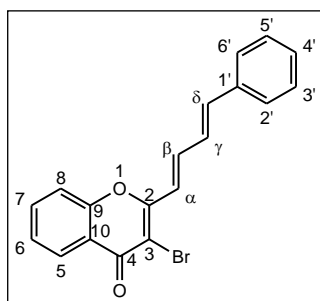
EM/ESI m/z (int. rel.): 161 ([M+H]⁺, 100); 183 ([M+Na]⁺, 23).

5.2.3. Síntese de (*E,E*)-2-(4-arylbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-onas

A 5 mL de metanol recentemente seco e destilado adicionou-se sódio metálico (0,018 g; 0,30 mmol) e aguardou-se até dissolução completa do mesmo. À mistura reaccional juntou-se a 3-bromo-2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**15**) (0,050 g; 0,20 mmol) e o cinamaldeído convenientemente substituído (**13a-d**) (0,25mmol). A reacção foi mantida

à temperatura ambiente com agitação durante 48h. Após esse período a mistura foi colocada sobre água (50 mL) e gelo (30 g) e acidificou-se até pH<4 com ácido clorídrico diluído (2M). O resíduo amarelo obtido foi filtrado, lavado com água e dissolvido em clorofórmio (100 mL). Evaporado o solvente, o composto foi purificado por cromatografia de placa fina utilizando o diclorometano como eluente excepto para **(17d)** cuja purificação se realizou por cromatografia em coluna de sílica gel tendo o clorofórmio como eluente.

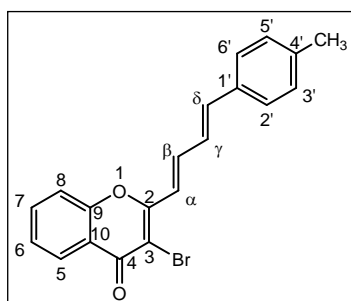
(*E,E*)-3-bromo-2-(4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)-4H-cromen-4-ona (17a); (68%); óleo amarelo;



RMN ^1H : δ = 6,99-7,12 (m, 1H, H- γ); 7,07-7,12 (m, 1H, H- δ); 7,07 (d, 1H, H- α , J 15,0 Hz); 7,31-7,42 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,41 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,8 e 1,1 Hz); 7,43 (dd, 1H, H-8, J 8,0 e 1,1 Hz); 7,50-7,54 (m, 2H, H-2',6'); 7,50-7,59 (m, 1H, H- β); 7,71 (ddd, 1H, H-7, J 8,0; 7,8 e 1,6 Hz); 8,24 (dd, 1H, H-5, J 7,9 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 109,4 (C-3); 117,4 (C-8); 122,1 (C-10); 122,6 (C- α); 125,3 (C-6); 126,4 (C-5); 127,2 (C-2',6' e C- γ); 128,9 (C-3',5'); 129,2 (C-4'); 134,0 (C-7); 136,0 (C-1'); 140,0 (C- β); 140,4 (C- δ); 154,9 (C-9); 158,5 (C-2); 172,7 (C-4).

(*E,E*)-3-bromo-2-[4-(4-metilfenil)buta-1,3-dien-1-il]-4H-cromen-4-ona (17b); (79%); p.f. = 186-180°C.

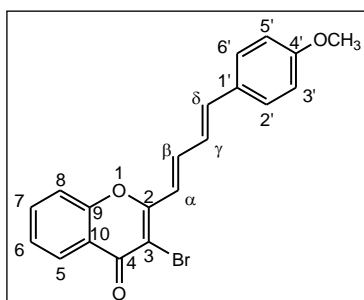


RMN ^1H : δ = 2,38 (s, 3H, CH_3); 6,97-7,06 (m, 1H, H- γ); 7,01-7,06 (m, 1H, H- δ); 7,04 (d, 1H, H- α , J 14,8 Hz); 7,20 (d, 2H, H-3',5', J 8,1 Hz); 7,39-7,43 (m, 1H, H-6); 7,42 (d, 2H, H-2',6', J 8,1 Hz); 7,51 (d, 1H, H-8, J 7,9 Hz); 7,54 (ddd, 1H, H- β , J 14,8; 7,7 e 2,7 Hz); 7,70 (ddd, 1H, H-7; J 7,9; 7,8 e 1,6 Hz); 8,23 (dd, 1H, H-5, J 8,0 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 21,4 (C- CH_3); 109,1 (C-3); 117,4 (C-8); 121,9 (C- α); 122,1 (C-10); 125,2 (C-6); 126,3 (C- γ); 126,4 (C-5); 127,2 (C-2',6'); 129,6 (C-3',5'); 133,4 (C-1'); 133,9 (C-7); 139,6 (C-4'); 140,3 (C- β); 140,5 (C- δ); 154,9 (C-9); 158,7 (C-2); 172,7 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 367 ($[M+H]^+$, ^{79}Br , 100); 369 ($[M+H]^+$, ^{81}Br , 89); 389 ($[M+Na]^+$, ^{79}Br , 28); 391 ($[M+Na]^+$, ^{81}Br , 27); 405 ($[M+K]^+$, ^{79}Br , 16); 407 ($[M+K]^+$, ^{81}Br , 16); 755 ($[2M+Na]^+$, ^{79}Br , 8); 757 ($[2M+Na]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 15); 759 ($[2M+Na]^+$, ^{81}Br , 8).

(*E,E*)-3-bromo-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (17c);
(70%); p.f. = 132-135°C.

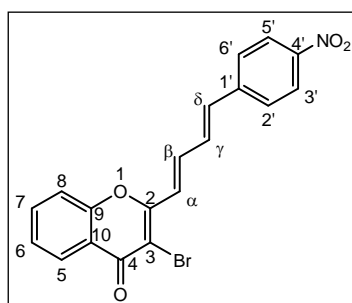


RMN ^1H : δ = 3,85 (s, 3H, CH_3); 6,91 (d, 2H, H-3',5', J 8,8 Hz); 6,93-7,00 (m, 2H, H- γ , H- δ); 6,99 (d, 1H, H- α , J 16,0 Hz); 7,40 (dt, 1H, H-6, J 7,8 e 1,0 Hz); 7,46 (d, 2H, H-2',6'; J 8,8 Hz); 7,49 (d, 1H, H-8, J 8,3 Hz); 7,52 (ddd, 1H, H- β , J 16,0; 8,8 e 1,4 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7, J 8,3; 7,8 e 1,6 Hz); 8,22 (dd, 1H, H-5, J 7,8 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 55,3 (C- OCH_3); 108,8 (C-3); 114,4 (C-3',5'); 117,4 (C-8); 121,2 (C- α); 122,1 (C-10); 125,2 (C- γ); 125,2 (C-6); 126,4 (C-5); 128,8 (C-2',6'); 128,9 (C-1'); 133,9 (C-7); 140,2 (C- δ); 140,5 (C- β); 154,8 (C-9); 158,8 (C-2); 160,5 (C-4'); 172,7 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 383 ($[M+H]^+$, ^{79}Br , 100); 385 ($[M+H]^+$, ^{81}Br , 95); 405 ($[M+Na]^+$, ^{79}Br , 29); 407 ($[M+Na]^+$, ^{81}Br , 28); 421 ($[M+K]^+$, ^{79}Br , 12); 423 ($[M+K]^+$, ^{81}Br , 13); 787 ($[2M+Na]^+$, ^{79}Br , 10); 789 ($[2M+Na]^+$, $^{79/81}\text{Br}$, 18); 791 ($[2M+Na]^+$, ^{81}Br , 10).

(*E,E*)-3-bromo-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (17d);
(95%); p.f. = 287-289°C.



RMN ^1H : δ = 7,05 (d, 1H, H- δ , J 15,7 Hz); 7,17-7,26 (m, 1H, H- γ); 7,20 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz); 7,45 (ddd, 1H, H-6; J 7,7; 7,2 e 0,8 Hz); 7,53 (d, 1H, H-8, J 8,1 Hz); 7,54 (dd, 1H, H- β , J 15,3 e 10,8 Hz); 7,66 (d, 2H, H-2',6', J 8,8 Hz); 8,24-8,27 (m, 3H, H-3',5' e H-5); 8,25 (d, 1H, H-5, J 7,7 Hz).

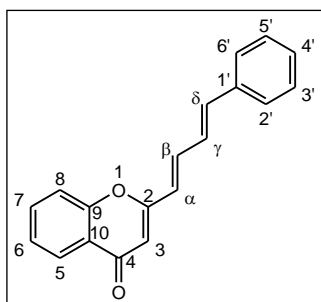
RMN ^{13}C : δ = 110,5 (C-3); 117,4 (C-8); 122,1 (C-10); 124,3 (C-3',5'); 125,4 (C-6); 125,5 (C- α); 126,5 (C-5); 127,6 (C-2',6'); 131,4 (C- γ); 134,2 (C-7); 136,9 (C- δ); 138,4 (C- β); 142,3 (C-1'); 147,6 (C-4'); 154,9 (C-9); 157,8 (C-2); 174,9 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 398 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{79}Br , 98); 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, ^{81}Br , 100); 420 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^{79}Br , 24); 422 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^{81}Br , 22).

5.2.4. Síntese de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-onas

A 5 mL de etanol recentemente seco e destilado adicionou-se sódio metálico (0,018 g; 0,30 mmol) e aguardou-se até dissolução completa do mesmo. À mistura reaccional adicionou-se a 2-metil-4*H*-cromen-4-ona (**14**) (0,050 g; 0,20 mmol) e o cinamaldeído convenientemente substituído (**13a-d**) (0,25 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente e com agitação. Após 48h verteu-se sobre água (50 mL) e gelo (30 g) e acidificou-se até pH<4 com ácido clorídrico diluído (2M). O resíduo amarelo obtido foi filtrado, lavado com água e dissolvido em clorofórmio (100 mL). Evaporado o solvente, o composto foi purificado por cromatografia de placa fina utilizando o diclorometano como eluente.

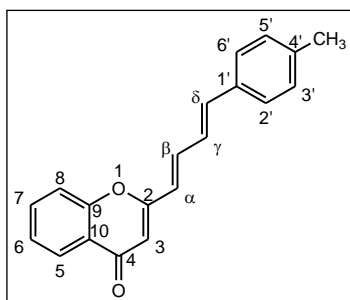
(*E,E*)-2-(4-fenilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (**16a**); (49%); óleo amarelo;



RMN ^1H : δ = 6,27 (s, 1H, H-3); 6,37 (d, 1H, H- α , J 15,7 Hz); 6,91-7,02 (m, 2H, H- γ , H- δ); 7,31-7,41 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,34-7,42 (m, 1H, H-6); 7,34-7,46 (m, 1H, H- β); 7,48-7,51 (m, 2H, H-2',6'); 7,50 (d, 1H, H-8, J 8,1 Hz); 7,67 (ddd, 1H, H-7, J 8,1; 7,7 e 1,7 Hz); 8,19 (dd, 1H, H-5, J 8,0 e 1,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 110,3 (C-3); 117,8 (C-8); 123,6 (C- α); 124,1 (C-10); 124,9 (C-6); 125,6 (C-5); 127 (C-2',6'); 127,1 (C- γ); 128,8 (C-3'-5'); 128,9 (C-4'); 133,7 (C-7); 136,2 (C-1'); 137,4 (C- β); 139,1 (C- δ); 156 (C-9); 161,8 (C-2); 178,4 (C-4).

(*E,E*)-2-[4-(4-metilfenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (16b); (57%); p.f. = 127-128 °C

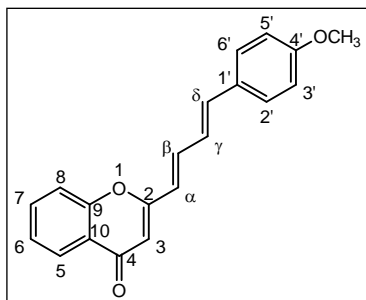


RMN ^1H : δ = 2,37 (s, 3H, CH_3); 6,25 (s, 1H, H-3); 6,34 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz); 6,90-6,93 (m, 2H, H- γ e H- δ); 7,18 (d, 2H, H-3',5', J 8,1 Hz); 7,35-7,42 (m, 1H, H-6); 7,37-7,45 (m, 1H, H- β); 7,38 (d, 2H, H-2',6', J 8,1 Hz); 7,49 (d, 1H, H-8, J 7,9 Hz); 7,66 (ddd, 1H, H-7, J 7,9; 7,8 e 1,6 Hz); 8,18 (dd, 1H, H-5, J 7,8 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 21,4 (CH_3); 110,0 (C-3); 117,7 (C-8); 122,9 (C- α); 124,0 (C-10); 124,9 (C-6); 125,6 (C-5); 126,1 (C- γ); 127,0 (C-2',6'); 129,6 (C-3',5'); 133,5 (C-1'); 133,6 (C-7); 137,6 (C- β); 139,1 (C-4'); 139,2 (C- δ); 155,9 (C-9); 161,9 (C-2); 178,4 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 311 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 18); 327 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 4); 599 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 28).

(*E,E*)-2-[4-(4-metoxifenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (16c); (70%); p.f. = 137-139°C;

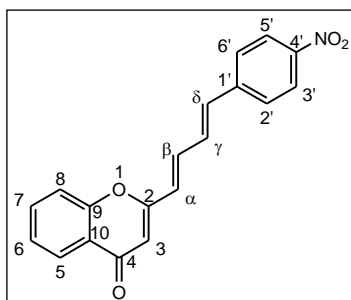


RMN ^1H : δ = 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 6,24 (s, 1H, H-3); 6,32 (d, 1H, H- α , J 15,3 Hz); 6,84-6,87 (m, 1H, H- δ); 6,90 (d, 2H, H-3',5', J 8,8 Hz); 6,90-6,96 (m, 1H, H- γ); 7,38 (ddd, 1H, H-6, J 8,2; 7,1 e 0,9 Hz); 7,41-7,44 (m, 1H, H- β); 7,43 (d, 2H, H-2',6', J 8,8 Hz); 7,49 (d, 1H, H-8, J 8,1 Hz); 8,18 (dd, 1H, H-5, J 8,2 e 1,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 55,3 (OCH_3); 109,9 (C-3); 114,3 (C-3'-5'); 117,7 (C-8); 122,3 (C- α); 124,1 (C-10); 124,8 (C-6); 125,0 (C- γ); 125,5 (C-5); 128,5 (C-2',6'); 128,6 (C-1'); 133,6 (C-7); 137,8 (C- β); 138,9 (C- δ); 140,4 (C-9); 160,3 (C-4'); 162,0 (C-2); 178,4 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 305 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 327 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 11); 343 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 2); 631 ($[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 11).

(*E,E*)-2-[4-(4-nitrofenil)buta-1,3-dien-1-il]-4*H*-cromen-4-ona (**16d**); (21%); p.f. = 204-206°C;



RMN ^1H : δ = 6,31 (s, 1H, H-3); 6,50 (d, 1H, H- α , J 15,2 Hz); 6,97 (d, 1H, H- δ , J 15,6 Hz); 7,10-7,15 (m, 1H, H- γ); 7,38-7,44 (m, 1H, H-6); 7,43-7,48 (m, 1H, H- β); 7,50 (dd, 1H, H-8, J 8,0 e 0,7 Hz); 7,62 (d, 2H, H-2', 6', J 8,8 Hz); 7,70 (ddd, 1H, H-7, J 8,0; 7,9 e 1,7 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-5, J 7,8 e 1,7 Hz); 8,24 (d, 2H, H-3', 5', J 8,8 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 111,3 (C-3); 117,8 (C-8); 124,2 (C-3'-5'); 124,0 (C-10); 125,1 (C-6); 125,7 (C-5); 126,5 (C- α); 127,4 (C-2', 6'); 131,1 (C- γ); 133,9 (C-7); 135,8 (C- δ); 135,9 (C- β); 142,5 (C-1'); 147,4 (C-4'); 155,9 (C-9); 160,9 (C-2); 178,4 (C-4).

EM/ESI m/z (int. rel.): 320 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 342 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10); 661 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 2); 639 ($[\text{2M}+\text{H}]^+$, 10).

5.3. Síntese de 1-aril-9*H*-xanten-9-onas

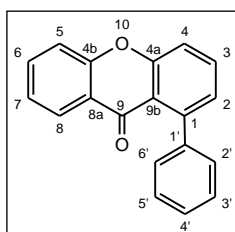
Em 5 mL de 1,2,4-triclorobenzeno adicionou-se a (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-4*H*-cromen-4-ona (**16a-d**) (0,050g; 0,18 mmol) convenientemente substituída e uma quantidade catalítica de iodo (0,01g, 0,03mmol). A reacção foi mantida sob refluxo durante 18h. Ao fim desse período preparou-se uma coluna de sílica gel onde se verteu a mistura reaccional, eluindo primeiro apenas com éter de petróleo para retirar o 1,2,4-triclorobenzeno e seguidamente com clorofórmio para retirar todos os produtos da reacção. As respectivas xantonas foram purificadas após aplicação do resíduo obtido em cromatografia de camada fina preparativa de sílica gel utilizando o diclorometano como eluente.

Este procedimento também foi realizado com derivados de (*E,E*)-2-(4-arilbuta-1,3-dien-1-il)-3-bromo-4*H*-cromen-4-ona (**17a-d**).

A cromona (**16c**) também foi sujeita a este procedimento mas sem a presença de iodo. Apresenta-se de seguida a tabela com os rendimentos obtidos.

	Rendimentos (η %) obtidos partindo das respectivas cromonas (16a-d)	Rendimentos (η %) obtidos partindo das respectivas cromonas (17a-d)	Rendimentos (η %) obtidos partindo da cromona (16c) (sem iodo)
(19a)	15	2	---
(19b)	32	1	---
(19c)	27	7	7
(19d)	36	---	---
(54a)	20	---	---
(54b)	4	---	---
(54c)	14	---	28
(54d)	7	---	---
(55c)	---	---	28

1-fenil-9H-xanten-9-ona (19a); p.f. = 177-179°C;

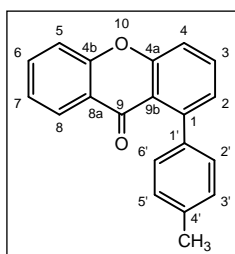


RMN ^1H : δ = 7,18 (dd, 1H, H-2, J 7,2 e 1,2 Hz); 7,31 (ddd, 1H, H-7, J 7,8; 7,5 e 1,1 Hz); 7,33-7,36 (m, 2H, H-2',6'); 7,41-7,45 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,48 (d, 1H, H-5, J 8,6 Hz); 7,53 (dd, 1H, H-4, J 8,4 e 1,2 Hz); 7,67-7,80 (m, 2H, H-3 e H-6); 8,18 (dd, 1H, H-8, J 7,8 e 1,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 117,4 (C-5); 117,7 (C-4); 119,3 (C-9b); 122,7 (C-8a); 123,8 (C-7); 127,0 (C-8); 127,1 (C-4'); 127,2 (C-2); 127,5 (C-3',5'); 128,4 (C-2',6'); 133,4 (C-3); 134,5 (C-6); 141,8 (C-1'); 144,2 (C-1); 155,4 (C-4b); 157,3 (C-4a); 176,9 (C-9).

EM/ESI m/z (int. rel.): 273 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 295 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 76); 311 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 12); 567 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 4).

1-(4-metilfenil)-9H-xanten-9-ona (19b); p.f. = 179-171°C;

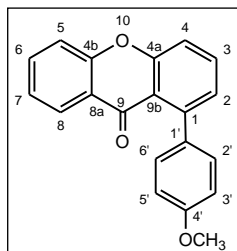


RMN ^1H : δ = 2,44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 7,16 (dd, 1H, H-2, J 7,3 e 1,1 Hz); 7,24-7,26 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,31 (dt, 1H, H-7, J 7,9 e 0,8 Hz); 7,47 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz); 7,50 (dd, 1H, H-4, J 8,5 e 1,1 Hz); 7,68 (dd, 1H, H-3, J 8,5 e 7,3 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 8,0 e 1,7 Hz); 8,19 (dd, 1H, H-8, J 7,9 e 1,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 21,3 (C- CH_3); 117,4 (C-4); 117,5 (C-5); 119,3 (C-9b); 122,7 (C-8a); 123,8 (C-7); 126,9 (C-8); 127,2 (C-2); 128,3 (C-3',5'); 128,4 (C-2',6'); 133,4 (C-3); 134,4 (C-6); 136,7 (C-4'); 138,8 (C-1'); 144,3 (C-1); 155,3 (C-4b); 157,3 (C-4a); 177,0 (C-9).

EM/ESI m/z (int. rel.): 287 ($[M+H]^+$, 100); 309 ($[M+Na]^+$, 82); 325 ($[M+K]^+$, 35); 535 ($[2M+Na]^+$, 17).

1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (19c); p.f. = 156-157°C



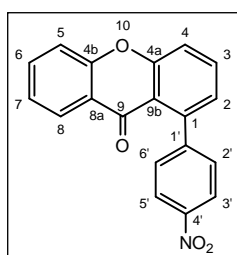
RMN 1H : δ = 3,88 (s, 3H, $-OCH_3$); 6,93 (d, 2H, H-3',5', J 8,3 Hz); 7,16 (dd, 1H, H-2, J 7,3 e 1,1 Hz); 7,27 (d, 2H, H-2',6', J 8,3 Hz); 7,30 (ddd, 1H, H-7, J 8,1; 7,8 e 1,1 Hz); 7,46 (d, 1H, H-5, J 8,5 Hz); 7,49 (dd, 1H, H-4, J 8,0 e 1,1 Hz); 7,66 (dd, 1H, H-3, J 8,0 e 7,3 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-6, J 8,5; 7,8 e 1,6 Hz); 8,19 (dd, 1H, H-8, J

8,1 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 55,2 ($-OCH_3$); 117,4 (C-4); 117,5 (C-5); 119,3 (C-9b); 122,7 (C-8a); 123,0 (C-3',5'); 123,8 (C-7); 126,9 (C-8); 127,4 (C-2); 129,7 (C-2',6'); 133,4 (C-3); 134,0 (C-1'); 134,4 (C-6); 144,0 (C-1); 155,3 (C-4b), 157,4 (C-4a); 158,8 (C-4'); 177,0 (C-9).

EM/ESI m/z (int. rel.): 303 ($[M+H]^+$, 100); 325 ($[M+Na]^+$, 71); 341 ($[M+K]^+$, 30); 627 ($[2M+Na]^+$, 23).

1-(4-nitrofenil)-9H-xanten-9-ona (19d); p.f. = 232-234°C

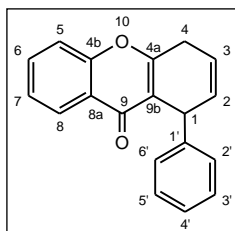


RMN 1H : δ = 7,15 (dd, 1H, H-2, J 7,3 e 1,1 Hz); 7,35 (dt, 1H, H-7; J 7,8 e 0,9 Hz); 7,50 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz); 7,52 (d, 1H, H-5, J 8,1 Hz); 7,62 (dd, 1H, H-4, J 8,4 e 1,1 Hz); 7,77 (dd, 1H, H-3, J 8,4 e 7,3 Hz); 8,15 (dd, 1H, H-8, J 7,8 e 1,6 Hz); 8,30 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 117,6 (C-5); 119,0 (C-4); 119,0 (C-9b); 122,3 (C-8a); 122,9 (C-3',5'); 124,2 (C-7); 126,6 (C-8); 126,7 (C-2); 129,4 (C-2',6'); 133,8 (C-3); 135,0 (C-6); 141,5 (C-1); 146,9 (C-4'); 148,9 (C-1'); 155,4 (C-4b); 157,2 (C-4a); 176,8 (C-9).

EM/ESI m/z (int. rel.): 318 ($[M+H]^+$, 100); 340 ($[M+Na]^+$, 48); 657 ($[2M+Na]^+$, 3).

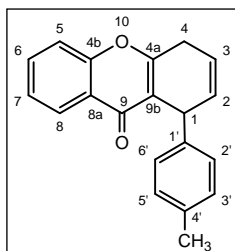
1,4-di-hidro-1-fenil-9H-xanten-9-ona (54a);



RMN ^1H : δ = 2,76 (ddd, 1H, H-4_{trans}, J 18,6; 5,8 e 1,3 Hz); 3,01 (ddd, 1H, H-4_{cis}, J 18,6; 9,7 e 2,8 Hz); 4,56 (d, 1H, H-1, J 9,7 Hz); 6,39 (dd, 1H, J 9,7 e 2,8 Hz); 6,44-6,51 (m, 1H, H-3); 7,14-7,26 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,33-7,35 (m, 2H, H-2',6'); 7,33-7,37 (m, 1H, H-7); 7,45 (d, 1H, H-5, J 7,9 Hz); 7,62 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,7 e 1,6 Hz); 8,17 (dd, 1H, H-8, J 7,9 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 31,5 (C-4); 33,4 (C-1); 116,6 (C-9b); 117,9 (C-5); 121,9 (C-2); 124,3 (C-8a); 124,8 (C-7); 125,9 (C-8); 125,9 (C-4'); 127,1 (C-2',6'); 128,4 (C-3',5'); 133,1 (C-6); 138,4 (C-3); 143,3 (C-1'); 155,4 (C-4b); 159,3 (C-4a); 176,4 (C-9).

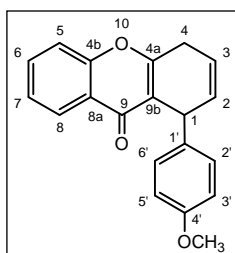
1,4-di-hidro-1-(4-metilfenil)-9H-xanten-9-ona (54b);



RMN ^1H : δ = 2,26 (s, 3H, -CH₃); 2,77 (ddd, 1H, H-4_{trans}, J 18,7; 5,8 e 1,2 Hz); 2,99 (ddd, 1H, H-4_{cis}, J 18,7; 9,7 e 2,8 Hz); 4,52 (d, 1H, H-1, J 9,7 Hz); 6,39 (dd, 1H, H-2, J 9,7 e 2,8 Hz); 6,44-6,49 (m, 1H, H-3); 7,03 (d, 2H, H-3',5', J 8,0 Hz); 7,23 (d, 2H, H-2',6', J 8,0 Hz); 7,35 (ddd, 1H, H-7, J 7,9; 7,4 e 0,9 Hz); 7,44 (d, 1H, H-5, J 8,0 Hz); 7,62 (ddd, 1H, H-6, J 8,0; 7,4 e 1,6 Hz); 8,16 (dd, 1H, H-8, J 7,9 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 21,0 (-CH₃); 31,6 (C-4); 33,0 (C-1); 116,7 (C-9b); 117,9 (C-5); 121,8 (C-2); 124,4 (C-8a); 124,7 (C-7); 125,9 (C-8); 127,0 (C-2',6'); 129,1 (C-3',5'); 133,0 (C-6); 136,3 (C-4'); 138,4 (C-3); 140,3 (C-1'); 155,4 (C-4b); 159,2 (C-4a); 176,4 (C-9).

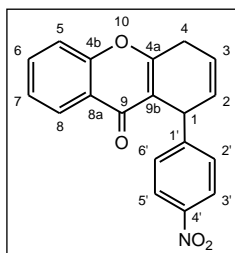
1,4-di-hidro-1-(4-metoxifenil)-9H-xanten-9-ona (54c);



RMN ^1H : δ = 2,73 (ddd, 1H, H-4_{trans}, J 18,6; 5,8 e 1,0 Hz); 2,99 (ddd, 1H, H-4_{cis}, J 18,6; 9,7 e 2,8 Hz); 3,74 (s, 3H, -OCH₃); 4,50 (d, 1H, H-1, J 9,7 Hz); 6,39 (dd, 1H, H-2, J 9,7 e 2,8 Hz); 6,44-6,50 (m, 1H, H-3); 6,76 (d, 2H, H-3',5', J 8,2 Hz); 7,27 (d, 2H, H-2',6', J 8,2 Hz); 7,35 (ddd, 1H, H-7, J 7,7; 7,6 e 1,0 Hz); 7,44 (d, 1H, H-5, J 7,9 Hz); 7,62 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,6 e 1,6 Hz); 8,17 (dd, 1H, H-8, J 7,7 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 31,6 (C-4); 32,6 (C-1); 55,1 (C-OCH₃); 113,7 (C-3',5'); 116,9 (C-9b); 117,9 (C-5); 121,8 (C-2); 124,4 (C-8a); 124,7 (C-7); 125,9 (C-8); 128,1 (C-2',6'); 133,0 (C-6); 135,6 (C-1'); 138,4 (C-3); 155,4 (C-4b); 158,4 (C-4'); 159,1 (C-4a); 176,4 (C-9).

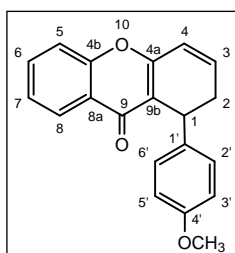
1,4-di-hidro-1-(4-nitrofenil)-9H-xanten-9-ona (54d);



RMN ^1H : δ = 2,74 (ddd, 1H, H-4_{trans}, J 18,8; 5,3 e 1,4 Hz); 3,08 (ddd, 1H, H-4_{cis}, J 18,8; 10,0 e 2,6 Hz); 4,63 (d, 1H, H-1, J 9,7 Hz); 6,45 (dd, 1H, H-2, J 9,7 e 2,6 Hz); 6,48-6,52 (m, 1H, H-3); 7,38 (ddd, 1H, H-7, J 7,9; 7,4 e 1,0 Hz); 7,48 (d, 1H, H-5, J 8,2 Hz); 7,52 (d, 2H, H-2',6', J 8,4 Hz); 7,66 (ddd, 1H, H-6, J 8,2; 7,4 e 1,7 Hz); 8,09 (d, 2H, H-3',5', J 8,4 Hz); 8,16 (dd, 1H, H-8, J 7,9 e 1,7 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 31,0 (C-4); 33,6 (C-1); 115,4 (C-9b); 118,0 (C-5); 122,1 (C-2); 123,7 (C-3',5'); 124,1 (C-8a); 125,1 (C-7); 125,8 (C-8); 128,1 (C-2',6'); 133,5 (C-6); 138,0 (C-3); 146,9 (C-4'); 150,9 (C-1'); 155,4 (C-4b); 159,5 (C-4a); 176,2 (C-9).

1,2-di-hidro-1-(4-metoxifenil)- 9H-xanten-9-ona (55c);



RMN ^1H : δ = 3,34-3,43 (m, 1H, H-2); 3,50-3,60 (m, 1H, H-2); 3,74 (s, 3H, -OCH₃); 4,76 (dd, 1H, H-1, J 9,3 e 4,6 Hz); 5,81-5,86 (m, 1H, H-4); 5,92-5,93 (m, 1H, H-3); 6,80 (d, 2H, H-3',5', J 8,7 Hz); 7,26 (d, 2H, H-2',6', J 8,7 Hz); 7,30 (ddd, 1H, H-7, J 8,2; 7,6 e 0,9 Hz); 7,40 (d, 1H, H-5, J 7,9 Hz); 7,60 (ddd, 1H, H-6, J 7,9; 7,6 e 0,9); 8,10 (dd, 1H, H-8, J 8,2 e 1,6 Hz).

RMN ^{13}C : δ = 29,2 (C-2); 40,0 (C-1); 55,2 (-OCH₃); 113,8 (C-3',5'); 117,6 (C-5); 118,9 (C-4); 119,6 (C-9b); 123,8 (C-7); 123,8 (C-8a); 125,9 (C-8); 129,2 (C-2',6'); 130,6 (C-3); 133,1 (C-6); 135,1 (C-1'); 155,7 (C-4b); 158,1 (C-4'); 161,4 (C-4a); 176,2 (C-9).

6. Bibliografia

1. V. Peres e T. J. Nagem, *Quím. Nova*, **1997**, 20, 388.
2. J. C. Roberts, *Chem. Rev.*, **1961**, 591.
3. C. M. M. Santos, *Tese de doutoramento*, Universidade de Aveiro, **2007**, p. 213.
4. A. B. Azebaze, M. Meyer, A. Valentin, E. L. Nguemfo, Z. T. Fomum e A. E. Nkengfack, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 111.
5. A. Urbain, A. Marston, L. Sintra Grilo, J. Bravo, O. Purev, B. Purevsuren, D. Batsuren, M. Reist, P. A. Carrupt e K. Hostettmann, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 895.
6. S. Suksamrarn, O. Komutiban, P. Ratananukul, N. Chimnoi, N. Lartpornmatulee e A. Suksamrarn, *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 301.
7. J. Rigandy e S. P. Kleyney in "Nomenclature of Organic Chemistry- IUPAC", Pergamon Press, Oxford, **1979**, 169.
8. D. C. G. A. Pinto, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **1996**, p.171.
9. IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry in "A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)", Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1993**.
10. C. M. M. Santos, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2642.
11. L. K. Casillas e C. A. Townsend, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4050.
12. S. Iseda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1957**, 6, 625.
13. T. D. Tuong e M. Hida, *Bul. Chem. Soc. Japan*, **1970**, 43, 1763.
14. a) R. A. Finnegan e P. L. Bachman, *J. Pharm. Sci.* **1965**, 54, 633.
 b) A. Sandulache, *Tese de Doutoramento*, Universidade de Aveiro, **2000**, p.14.
15. R. K. M. Pillai, P. Naiksatam, F. Johnson, R. Rajagopalan, P. C. Watts, R. Cricchio e S. Borrás, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 717.
16. P. K. Grover, G. D. Shah e R. C. Shah, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3982.
17. D. K. Ho, A. T. McKenzie, S. R. Byrn e J. M. Cassady, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 342.
18. R. A. Finnegan e K. E. Merkel, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2986.
19. S. Horne e R. Rodrigo, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4520.
20. W. Xu, Z. Huang e Q. Zheng, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5606.
21. A. Sandulache, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 105.
22. A. R. Finnegan, G. M. Stephani, G. Ganguli e S. K. Bhattacharya, *J. Pharm. Sci.*, **1968**, 57, 1039.

23. G. Garrido, D. Gonzales, Y. Lemus, D. Garcia, L. Lordeiro, G. Quintero, C. Delporte, A. J. Núñez-Sellés e R. Delgado, *Pharmacol. Res.*, **2004**, *50*, 143.
24. G. Garrido, D. Gonzalez, C. Delporte, N. Backhouse, G. Quintero, A. J. Núñez-Sellés e M. A. Morales, *Phytother. Res.*, **2001**, *15*, 18.
25. Ref.3, p. 224.
26. C. K. Ho, Y. L. Huang e C.C. Chen, *Planta Med.*, **2002**, *68*, 975.
27. K. Matsumoto, Y. Akao, E. Kobayashi, K. Ohguchi, T. Ito, T. Tanaka, M. Iinuma e Y. Nozawa, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 1124.
28. M. Pedro, F. Cerqueira, M. E. Sousa, M. S. J. Nascimento e M. Pinto, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 3725.
29. M. M. M. Pinto, M. E. Sousa e M. S. J. Nascimento, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 2517.
30. Y. Sukpondma, V. Rukachaisirikul e S. Phongpaichit, *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 850.
31. M. M. Mackeen, A. M. Ali, N. H. Lajis, K. Kawazu, Z. Hassan, M. Amran, M. Habsah, L. Y. Mooi e S. M. Mohamed, *Etnopharmacol.*, **2000**, *72*, 395.
32. A. Abdel-Lateff, C. Klembe, G. M. Konig e A. D. Wright, *J. Nat. Prod.*, **2003**, *66*, 706.
33. M. Isaka, A. Jaturapat, K. Rukseree, K. Danwisetkanjana, M. Tanticharoen e Y. Thebtaranonth, *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 1015.
34. Z. Mbwambo, M. C. Kapingu, M. J. Moschi, F. Machumi, S. Aspers, P. Cos, D. Ferreira, J. P. J. Marais, D. V. Berghe, L. Maes, A. Vlietinck e L. Pieters, *J. Nat. Prod.*, **2006**, *69*, 369.
35. J. X. Kelly, R. Winter, D. H. Peyton, D. J. Hinrichs e M. Riscoe, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, *46*, 144.
36. M. V. Ignatushchenko, R. W. Winter e M. Riscoe, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2000**, *62(1)*, 77.
37. J. M. Essery, F. A. O'Herron, D. N. McGregor e W. T. Bradner, *J. Med. Chem.*, **1976**, *19*, 1339.

38. T. Pengsuparp, L. Cai, H. Constant, H. H. Fong, L. Z. lin, A. D. Kinhorn, J. M. Pezzuto, G. A. Cordell, K. Ingolfssdottir e H. Wagner, *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 1024.
39. A. Bianco, P. Passacantilli, G. Righi, M. Brufani, L. Cellai, E. Marchi e M. R. Milani, *Farmaco*, **1989**, 44, 547.
40. H. Marona, E. Pekala, B. Filipek, D. Maciag e E. Szneler, *Pharmazie*, **2001**, 56, 567.
41. L. Wang, J. Kang, I. Chen, C. M. Tengd e C. Lina, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 567.
42. I. Jantan, J. Juriyati e N.A. Warif, *J. Ethnopharmacol.*, **2001**, 75, 287.
43. C. Teng, C. Lin, F. Ko, K. Cheng e T. F. Huang, *Biochem. Pharmacol.*, **1989**, 38, 3791.
44. W. Chen, F. Ko, C. Lin e C. Teng, *Thromb. Res.*, **1994**, 75, 81.
45. M. Sayah, V. Cechinel-Filho, T. R. Pinheiro, R. A. Yunes e J. B. Calixto, *Inflamm. Res.*, **1999**, 48, 218.
46. W. L. Li, H. C. Zheng, J. Bukuru e N. De Kimpeb, *J. Ethnopharmacol.*, **2004**, 92, 1.
47. Y. Lia, G. Penga, Q. Lia, S. Wenb, T. H. Huanga, B. D. Roufogalisa e J. Yamaharac, *Life Sci.*, **2004**, 75, 1735.
48. J. R. Pfister, R. W. Ferraresi, I. T. Harrison, W. H. Rooks e J. H. Fried, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 669.
49. A. C. Barnes, P. W. Hairsine, S. S. Matharu, P. J. Ramm e J. B. Taylor, *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 418.
50. G. Zeni e R. C. Larock, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2285.
51. J. Lindh, P. A. Enquist, A. Pilotti, P. Nilsson e M. Larhed, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 7957.
52. Ref.3, p. 231.
53. R. F. Heck e J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37 (14), 2320.
54. T. Mizoroki, K. Mori e A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, 44, 581.
55. M. Shibasaki, E. M. Vogl e T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1533.
56. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren e P. Wothers, “*Organic Chemistry*”, **2000**, Oxford University Press, Oxford, p. 1322.
57. R. Bruckner, “*Advanced Organic Chemistry - Reaction Mechanisms*”, 1st edition, Elsevier/Academic Press, **2001**, p. 539.

58. I. P. Beletskaya e A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009.
59. L. F. Tietze, H. Ila e H. P. Bell, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3453.
60. A. B. Dounay e L. Overman, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945.
61. R. Sinh, M. Sharma, R. Mamgain e D. S. Rawat, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, *19*, 357.
62. A. F. Littke e G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 10.
63. C. B. Ziegler e R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2941.
64. L. Kiss, T. Kurtan, A. Antus e H. Brunner, *ARKIVOC*, **2003**, v, 69.
65. J. E. Plevyak, J. E. Dickerson e R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4078.
66. A. M. Trzeciak e J. J. Ziólkowski, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 2308.
67. J. L. Figueiredo, M. M. Pereira e J. Faria, “*Catalysis from Theory to Application*”, **2008**, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, p.359.
68. W. Cabri e I. Candiani, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2.
69. F. Ozawa, A. Kubo e T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1417.
70. A. S. Evans, *Tese de Mestrado*, Universidade do Texas, “*Mechanism of the Heck reaction: nature of oxidative addition and alkene insertion*”, **2004**, p. 13.
71. M. Mori e K. Ban, *Tetrahedron*, **1977**, *12*, 1037.
72. S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn e M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843.
73. M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4738.
74. Ref.3, p. 244.
75. S. S. Ibrahim, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2001**, *40*, 37.
76. G. Battistuzzi, S. Cacchi e G. Fabrizi, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 777.
77. T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113.
78. M. Oestreich, “*The Mizoroki-Heck Reaction*”, **2009**, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, p.60.
79. G. Wyman, *Chem. Rev.*, **1955**, *55*, 625.
80. S. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1961**, *34*, 487.

81. C. Dugave, "*Cis-Trans Isomerization in Biochemistry*", **2006**, Wiley-VCH, Weinheim, p.7.
82. A. M. S. Silva, D. C. G. Pinto, J. A. S. Cavaleiro, A. Martinez, A. Castro e J. Elguero, *J. Chem. Res.*, **2002**, 162.
83. C. Conti, P. Mastromarino, P. Goldoni, G. Portalone e N. Desideri, *Antiviral Chem. & Chemoter.*, **2005**, 16, 267.
84. C. G. Herbert e R. A. W. Johnstone, "*Mass Spectrometry Basics*", **2003**, CRC press, Florida, p.57.
85. Ref.3, p. 366.
86. Ref.3, p. 368.
87. Ref.3, p. 372.